



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-365-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 14 de Enero de 2019

**Referencia:** EX-2018-51189869-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-51189869-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SPORANOX / ITRACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS - SOLUCION ORAL / 100 mg -10 mg / ml; aprobada por Certificado N° 38.689.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SPORANOX / ITRACONAZOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS - SOLUCION ORAL / 100 mg -10 mg / ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT (CAPSULAS) e

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT (SOLUCION ORAL).

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.689, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-51189869-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2019.01.14 10:04:07 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
3071517564  
Date: 2019.01.14 10:04:12 -0300

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



## PROYECTO DE PROSPECTO

### SPORANOX® ITRACONAZOL 100 mg Cápsulas

Venta bajo receta

Industria brasilera

### FÓRMULA CUALITATIVA-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene: Itraconazol 100 mg. Excipientes: Microesferas de azúcar, Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol; c.s.p.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antimicótico para uso sistémico, derivados del triazol. Código ATC: J02AC02.

### INDICACIONES

SPORANOX® cápsulas está indicado para el tratamiento de las siguientes condiciones:

- Indicaciones ginecológicas:
  - Candidiasis vulvovaginal
- Indicaciones dermatológicas / de la mucosa / oftalmológicas:
  - Dermatomicosis, incluyendo regiones altamente queratinizadas como tinea pedis plantar o tinea manus plantar
  - Pitiriasis versicolor
  - Candidiasis oral
  - Queratitis fúngica
- Onicomycosis, causada por dermatofitos y/o levaduras
- Micosis sistémica, solo en las siguientes infecciones fúngicas:
  - Aspergilosis y candidiasis sistémica
  - Criptococosis (incluyendo meningitis criptocócica): en pacientes inmunocomprometidos con criptococosis y en todos los pacientes con criptococosis del sistema nervioso central, solamente cuando se considera inapropiado el tratamiento de primera línea o se ha comprobado ineficaz
  - Histoplasmosis
  - Blastomicosis
  - Esporotricosis, incluyendo linfocutánea / cutánea y extracutánea

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 40 de 411 Página 1 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



- Paracoccidiodomicosis

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### **Mecanismo de acción**

Estudios *in vitro* han demostrado que itraconazol altera la síntesis de ergosterol en las células fúngicas. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular del hongo. La alteración de su síntesis resulta en un efecto antifúngico.

#### **Relación farmacocinética (PK) / farmacodinámica (PD)**

No se comprende aún la relación PK/PD para itraconazol, y para los triazoles en general.

#### **Efectos farmacodinámicos**

##### **Microbiología**

Itraconazol, un derivado triazólico, posee un amplio espectro de actividad.

Para itraconazol, el CLSI solo estableció valores críticos para *Candida* spp. de infecciones micóticas superficiales (CLSI M27-A2). Los valores críticos del CLSI son los siguientes: susceptible  $\leq 0,125$ ; susceptible, dosis-dependiente 0,25-0,5 y resistente  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ . El CLSI no estableció valores críticos interpretativos para los hongos filamentosos.

Se establecieron valores críticos EUCAST de itraconazol para *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* y *A. terreus*, y son los siguientes: susceptible  $\leq 1$  mg/l, resistente  $> 2$  mg/l. Aún no se han establecido valores críticos EUCAST para itraconazol y *Candida* spp.

Estudios *in vitro* demuestran que itraconazol inhibe el crecimiento de una amplia variedad de hongos patógenos para los humanos en concentraciones habitualmente  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$ . Estos incluyen:

*Candida* spp. (incluidos *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., incluidos *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii* y *Trichosporon* spp. Itraconazol también tuvo actividad *in vitro* contra *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichopyton* spp. y varias levaduras y hongos más.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* y *Candida guilliermondii* son generalmente las especies menos susceptibles de *Candida*, con algunos aislamientos que muestran una resistencia inequívoca a itraconazol *in vitro*.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 41 de 411      Página 2 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



Los principales tipos de hongos que no son inhibidos por itraconazol son *Zygomycetes* (por ejemplo: *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. y *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Scopulariopsis* spp.

La resistencia al azol parece desarrollarse lentamente y con frecuencia es el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que han sido descritos son una sobreexpresión de ERG11, que codifica la enzima objetivo 14 $\alpha$ -demetilasa, mutaciones puntuales en ERG11 que llevan a una afinidad objetivo disminuida y/o una sobreexpresión del transportador que resulta en un eflujo aumentado. La resistencia cruzada entre los miembros de la clase azol se observó dentro de *Candida* spp., aunque la resistencia de un miembro de la clase no necesariamente confiere resistencia a otros azoles. Se ha reportado cepas itraconazol-resistentes de *Aspergillus fumigatus*.

### Propiedades Farmacocinéticas

#### **Características farmacocinéticas generales**

Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de itraconazol dentro de las 2 a 5 horas luego de la administración oral. Como consecuencia de una farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en plasma durante la administración de dosis múltiples. Se alcanzan concentraciones en estado estacionario por lo general dentro de aproximadamente 15 días, con valores de C<sub>max</sub> de 0.5  $\mu$ g/ml, 1,1  $\mu$ g/ml y 2,0  $\mu$ g/ml después de la administración oral de 100 mg una vez al día, 200 mg una vez al día y 200 mg dos veces al día, respectivamente. La vida media terminal de itraconazol por lo general varía de 16 a 28 horas luego de una dosis única y aumenta de 34 a 42 horas con dosis repetidas. Una vez que se interrumpe el tratamiento, las concentraciones plasmáticas de itraconazol disminuyen hasta una concentración casi indetectable dentro de los 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. El aclaramiento plasmático total promedio del itraconazol después de la administración intravenosa es 278 ml/min. El aclaramiento de itraconazol disminuye en dosis mayores debido al metabolismo hepático saturable.

#### **Absorción**

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de la droga inalterada se alcanzan dentro de 2 a 5 horas después de una dosis oral de cápsula. La biodisponibilidad oral absoluta observada de itraconazol es, aproximadamente, del 55%. La biodisponibilidad oral es máxima cuando las cápsulas se toman inmediatamente después de una comida completa.

La absorción de cápsulas de itraconazol es reducida en sujetos con acidez gástrica reducida, tal como sujetos que están tomando medicinas conocidas como supresores de secreción ácida gástrica (por ejemplo, antagonistas del receptor-H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones) o sujetos con aclorhidria causada por ciertas enfermedades (ver "Advertencias y Precauciones" e "Interacciones"). La absorción de itraconazol bajo condiciones de ayuno en estos sujetos se incrementa cuando las cápsulas de SPORANOX® se administran con una bebida ácida (tal como una cola no dietética). Cuando las cápsulas de SPORANOX® se administraron como una sola dosis de 200 mg bajo condiciones de ayuno con una cola no dietética después de un tratamiento previo con ranitidina, un antagonista del receptor-H<sub>2</sub>, la absorción de itraconazol fue comparable

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 42 de 411 - Página 3 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



con aquella observada cuando las cápsulas de SPORANOX® se administraron solas (ver “Interacciones”).

La exposición a itraconazol es inferior con la formulación de cápsula que con la solución oral cuando la misma dosis del fármaco se administra (ver “Advertencias y Precauciones”).

### Distribución

La mayoría del itraconazol plasmático está unido a proteínas (99,8%), siendo la albúmina el principal componente de unión (99,6% para el hidroximetabolito). También tiene una marcada afinidad para los lípidos. Sólo el 0,2% de itraconazol plasmático está presente como droga libre. Itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el organismo (> 700L), sugiriendo una distribución extensiva en los tejidos. Las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, huesos, estómago, bazo y músculos demostraron ser dos a tres veces más altas que las correspondientes concentraciones plasmáticas, y la captación en los tejidos queratinosos, piel en particular, hasta cuatro veces superior. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son mucho menores que en plasma, pero la eficacia ha sido demostrada contra infecciones presentes en el líquido cefalorraquídeo.

### Metabolismo

Itraconazol es ampliamente metabolizado por el hígado en un gran número de metabolitos. Estudios *in vitro* han demostrado que CYP3A4 es la enzima principal involucrada en el metabolismo de itraconazol. El metabolito principal es el hidroximetabolito, el cual tiene actividad antifúngica *in vitro* comparable a la de itraconazol; las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el doble de las de itraconazol.

### Excreción

Itraconazol se excreta principalmente como metabolitos inactivos orina (35%) y en las heces (54%) dentro de una semana de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y el recuento del metabolito activo de hidroximetabolito representa menos del 1% de una dosis intravenosa. Con base en una dosis oral marcada radiactivamente, la excreción fecal de la droga inalterada varía entre el 3 y el 18% de la dosis.

Como la redistribución de itraconazol a partir de los tejidos queratinosos parece ser insignificante, la eliminación de itraconazol de estos tejidos está relacionada con la regeneración epidérmica. Al revés que en plasma, la concentración en la piel persiste durante 2 a 4 semanas después de la discontinuación de un tratamiento de 4 semanas y en la queratina de la uña – donde se puede detectar itraconazol tan pronto como en 1 semana después del inicio del tratamiento – durante al menos seis meses después de finalizar un período de tratamiento de 3 meses.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia hepática

Itraconazol es metabolizado predominantemente en el hígado. Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en 6 sujetos sanos y 12 sujetos cirróticos a los que se administró una dosis única

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
AFICERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 43 de 411      Página 4 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



de 100 mg de itraconazol como cápsula. Una reducción estadísticamente significativa en la  $C_{max}$  media (47%) y un aumento de dos veces en la vida media de eliminación ( $37 \pm 17$  horas vs.  $16 \pm 5$  horas) de itraconazol fue observado en los sujetos cirróticos en comparación con los sujetos sanos. Sin embargo, la exposición total a itraconazol, en base al AUC, fue similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. No hay datos disponibles sobre el uso prolongado de itraconazol en pacientes cirróticos (ver "Posología y Modo de Administración" y "Advertencias y Precauciones").

### ***Insuficiencia renal***

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Un estudio farmacocinético utilizando una dosis única de 200 mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50 mg) fue conducido en tres grupos de pacientes con insuficiencia renal (uremia: n=7; hemodiálisis: n=7; y diálisis peritoneal ambulatoria continua: n=5). En sujetos urémicos con un aclaramiento de creatinina medio de 13 ml/min. x 1,73 m<sup>2</sup>, la exposición, con base en AUC, fue ligeramente reducida comparada con los parámetros de población normal. Este estudio no demostró ningún efecto importante de hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua en la farmacocinética del itraconazol ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , y  $AUC_{0-8h}$ ). La concentración de plasma-contra perfiles de tiempo mostró una amplia variación interindividual en los tres grupos.

Después de aplicar una dosis intravenosa única, las vidas medias terminales promedio del itraconazol en pacientes con insuficiencia renal leve (definida en este estudio como CrCl 50-79 ml/min), moderada (definida en este estudio como CrCl 20-49 ml/min), y severa (definida en este estudio como CrCl <20 ml/min) fueron similares a las de los sujetos sanos, (rango de medios 42-49 horas contra 48 horas en pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos, respectivamente). La exposición general al itraconazol, con base en AUC, fue disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa aproximadamente, en un 30% y 40%, respectivamente, comparado con sujetos con una función renal normal.


Los datos no están disponibles para pacientes con insuficiencia renal durante el uso de itraconazol a largo plazo. La diálisis no tiene efecto en la vida media o en el aclaramiento de itraconazol o hidroxí-itraconazol (ver también "Posología y Modo de Administración" y "Advertencias y Precauciones").

### ***Pediatría***

Datos limitados sobre farmacocinética están disponibles sobre el uso de itraconazol en la población pediátrica. Se realizaron estudios clínicos de farmacocinética en niños y adolescentes de edades entre 5 meses y 17 años con el uso de itraconazol cápsulas, solución oral o formulación intravenosa. Las dosis individuales con la formulación en cápsula y solución oral variaron de 1,5 a 12,5 mg/kg/día, administradas una vez al día o dos veces al día. La formulación intravenosa fue administrada ya sea como una infusión de 2,5 mg/kg, o una infusión de 2,5 mg/kg administrada una vez al día o dos veces al día. Para la misma dosis diaria, dos dosis al día comparadas con una dosis única al día produjeron un pico y concentraciones comparables a una dosis única diaria para adulto. No se observó ninguna dependencia de edad importante para itraconazol AUC y aclaramiento corporal total, mientras que se observaron débiles asociaciones entre la edad y el volumen de distribución de itraconazol,  $C_{max}$  y el índice de eliminación

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUEI PING-FSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 44 de 411 Página 5 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



terminal. Parece que el aclaramiento aparente de itraconazol y el volumen de distribución están relacionados con el peso.

## INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Itraconazol ha sido evaluado en un conjunto estándar de estudios preclínicos de seguridad.

Los estudios de toxicidad aguda oral con itraconazol en ratones, ratas, cobayos y perros indican un amplio margen de seguridad (8 a 38 veces la máxima dosis humana recomendada [MRHD, por sus siglas en inglés] basado en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Los estudios de toxicidad oral sub(crónica) en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos diana: corteza suprarrenal, hígado y el sistema mononuclear fagocítico, así como también trastornos del metabolismo lipídico que se presenta como células xantomatosas en diversos órganos.

A dosis altas de 40 y 80  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  en ratas (2 a 4 veces la MRHD basado en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal mostraron una inflamación reversible con hipertrofia celular de la zona reticularis y fasciculata, asociada algunas veces a un afinamiento de la zona glomerulosa. Se hallaron cambios hepáticos reversibles a 40 y 160  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ . Se observaron ligeros cambios en las células sinusoidales y en la vacuolación de los hepatocitos, indicando esto último, disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular. Los cambios histológicos del sistema mononuclear fagocítico fueron principalmente caracterizados por macrófagos con aumento del material proteináceo en varios tejidos parenquimatosos.

Se observó una densidad mineral ósea global menor en perros jóvenes tras la administración crónica de itraconazol. No se observó toxicidad hasta 20  $\text{mg}/\text{kg}$  (4 veces la MRHD basado en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

En tres estudios toxicológicos realizados utilizando ratas, itraconazol provocó defectos óseos. Estos defectos incluían la reducción de la actividad de la placa ósea, disminución de la zona compacta de los huesos largos y aumento de la fragilidad ósea.

### Carcinogénesis y Mutagénesis

Itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones hasta 20 y 80  $\text{mg}/\text{kg}$ , respectivamente. Sin embargo, en ratas macho a 80  $\text{mg}/\text{kg}$  (4 veces la MRHD basado en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) hubo una mayor incidencia de sarcoma de tejido blando, que se atribuye al aumento en las reacciones inflamatorias crónicas no neoplásicas del tejido conectivo como consecuencia de los niveles elevados de colesterol y colesterosis en el tejido conectivo.

No existen indicios de potencial mutagénico de itraconazol.

### Toxicología reproductiva

Se ha observado que itraconazol provoca un aumento dosis dependiente de la toxicidad materna, embriotoxicidad y teratogenicidad en ratas y ratones a 40, 80 y 160  $\text{mg}/\text{kg}$  (1, 2 y 8 veces la MRHD basado en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). La teratogenicidad en ratas consistió principalmente en defectos

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm-HUEIFENG TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 45 de 411      Página 6 de 35



Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



esqueléticos; en ratones, consistió en encefalocele y macroglosia. La malformación esquelética observada en ratas podría ser por toxicidad materna. No se encontraron efectos teratogénicos en conejos hasta una dosis de 80 mg/kg (9 veces la MRHD basado en mg/m<sup>2</sup>).

### Fertilidad

No existe evidencia de una influencia primaria en la fertilidad con el tratamiento con itraconazol.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para una óptima absorción, administrar SPORANOX® cápsulas inmediatamente después de una comida principal.

Las cápsulas deben ser tragadas enteras.

### Indicación ginecológica

Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
Tratamiento de candidiasis Vulvovaginal	200 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día	1 día o 3 días

### Indicaciones dermatológicas / de la mucosa / oftalmológicas

Indicación	Dosis	Duración del Tratamiento
Tratamiento de dermatomicosis	200 mg una vez al día o 100 mg una vez al día	7 días o 15 días
Tratamiento de dermatomicosis en regiones altamente queratinizadas como en tinea pedis plantar y tinea manus palmar	200 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día	7 días o 30 días
Tratamiento de pitiriasis versicolor	100 mg dos veces al día o 200 mg una vez al día	5-7 días
Tratamiento de candidiasis oral	100 mg una vez al día	15 días
Tratamiento de queratitis fúngica	200 mg una vez al día	21 días Se debe ajustar la duración del tratamiento a la respuesta clínica

### Onicomycosis, causada por dermatofitos y/o levaduras

Onicomycosis Tratamiento de pulsos	Dosis y duración del tratamiento
---------------------------------------	----------------------------------

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORATECNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 46 de 411    Página 7 de 35

Producto: SPORANOX®  
 Nro de registro: 38.689



Un tratamiento de pulsos consiste en la administración de 2 cápsulas 2 veces al día (200 mg dos veces al día) durante 1 semana. Se recomiendan dos tratamientos de pulso para infecciones en las uñas de los dedos de las manos, y tres tratamientos de pulso para infecciones en las uñas de los dedos de los pies. Los tratamientos de pulso se separan siempre por intervalos libres de droga de 3 semanas. La respuesta clínica será evidente mientras la uña vuelve a crecer, después de la finalización del tratamiento.

Ubicación de la onicomycosis	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Uñas de los dedos del pie con o sin compromiso de las uñas de los dedos de las manos	Pulso 1	Semanas sin itraconazol			Pulso 2	Semanas sin itraconazol			Pulso 3
Uñas de los dedos de las manos exclusivamente	Pulso 1	Semanas sin itraconazol			Pulso 2				
<b>Onicomycosis Tratamiento continuo</b>					<b>Dosis</b>	<b>Duración del tratamiento</b>			
Uñas de los dedos del pie con o sin compromiso de las uñas de los dedos de las manos					200 mg una vez al día	3 meses			

La eliminación de itraconazol de la piel y de las uñas es más lenta que en plasma. La respuesta clínica y micológica óptima se alcanza 2 a 4 semanas después de la interrupción del tratamiento para infecciones de la piel y 6 a 9 meses después de la interrupción del tratamiento para infecciones de las uñas.

#### Micosis sistémica

Indicación	Dosis	Duración media del Tratamiento <sup>1</sup>	Observaciones
Tratamiento de aspergilosis	200 mg una vez al día	2 - 5 meses	Aumentar la dosis a 200 mg dos veces al día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Tratamiento de	100-200 mg una vez al	3 semanas -	Aumentar la dosis a 200 mg

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUETPING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
 Página 47 de 47 - Página 8 de 35

Producto: SPORANOX®  
 Nro de registro: 38.689



candidiasis	día	7 meses	dos veces al día en caso de enfermedad invasiva o diseminada
Tratamiento de criptococosis no meníngea	200 mg una vez al día	2 meses - 1 año	
Tratamiento de criptococosis meníngea	200 mg dos veces al día	2 meses - 1 año	
Tratamiento de histoplasmosis	200 mg una vez al día - 200 mg dos veces al día	8 meses	
Tratamiento de blastomicosis	100 mg una vez al día – 200 mg dos veces al día	6 meses	
Tratamiento de esporotricosis linfocutánea y cutánea	100 mg o 200 mg una vez al día (lesiones localizadas) o 200 mg dos veces al día (lesiones extensas)	3 meses a 6 meses	
Tratamiento de esporotricosis extracutánea	200 mg dos veces al día	12 meses	
Tratamiento de paracoccidiodomicosis	100 mg una vez al día	6 meses	No se dispone de datos acerca de la eficacia de SPORANOX® cápsulas con esta dosis para el tratamiento de paracoccidiodomicosis en pacientes con SIDA.
Tratamiento de cromomicosis	200 mg una vez al día	6 meses	

<sup>1</sup> Se debe ajustar la duración del tratamiento dependiendo de la respuesta clínica.

### Poblaciones especiales

#### Uso en pacientes con acidez gástrica disminuida

Los fármacos que neutralizan la acidez gástrica deberán de ser administrados, por lo menos dos horas antes o dos horas después de la administración de itraconazol.

#### Pacientes pediátricos

Los datos clínicos acerca del uso de SPORANOX® cápsulas en pacientes pediátricos son limitados. El uso de SPORANOX® cápsulas en pacientes pediátricos no se recomienda a menos que se determine que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales (ver “Advertencias y Precauciones”).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI-PING-TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
 Página 48 de 411 - Página 9 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



### ***Pacientes de edad avanzada***

Los datos clínicos sobre el uso de SPORANOX® cápsulas en personas de edad avanzada son limitados. Es recomendable administrar SPORANOX® cápsulas en estos pacientes únicamente si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe tomar en consideración, reflejando la mayor frecuencia de disminución de las funciones hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico (ver “Advertencias y Precauciones”).

### ***Insuficiencia hepática***

Existe limitada información disponible en el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando esta droga es administrada en esta población de pacientes (ver “Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática”).

### ***Insuficiencia renal***

Existe limitada información disponible en el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando esta droga es administrada en esta población de pacientes y un ajuste en la dosis puede ser considerado.

## **CONTRAINDICACIONES**

- SPORANOX® cápsulas está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a itraconazol o a cualquiera de sus excipientes.
- La coadministración de un número de sustratos del CYP3A4 está contraindicada con SPORANOX® cápsulas. El aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, causado por la administración concomitante con itraconazol, puede incrementar o prolongar tanto los efectos de terapéuticos como los efectos adversos a tal grado que se puede presentar una situación seria. Por ejemplo, el aumento en las concentraciones plasmáticas de algunos de estos fármacos puede ocasionar una prolongación QT y taquiarritmias ventriculares incluyendo la aparición de torsade de pointes, una arritmia potencialmente fatal. Ejemplos específicos se enumeran en “Interacciones”.
- SPORANOX® cápsulas no deben ser administradas a pacientes con evidencia de disfunción ventricular tal como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o historia de ICC excepto para el tratamiento de las infecciones con riesgo de vida u otras infecciones serias (ver “Advertencias y Precauciones”).
- SPORANOX® cápsulas no debe ser usado durante el embarazo (excepto en aquellos casos con riesgo de vida) (ver “Embarazo, Lactancia y Fertilidad”).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 49 de 411 - Página 10 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas tratadas con SPORANOX® deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Las medidas de anticoncepción altamente efectivas deben continuar hasta el ciclo menstrual que siga después de finalizado el tratamiento con SPORANOX®.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Efectos cardíacos

En un estudio realizado en voluntarios sanos con SPORANOX® administrado por vía intravenosa, se observó una disminución asintomática y transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la misma desapareció antes de la siguiente infusión. Aún no se conoce la significancia clínica de estos hallazgos respecto a las formulaciones orales.

Itraconazol ha demostrado tener un efecto inotrópico negativo y SPORANOX® ha sido asociado con reportes de insuficiencia cardíaca congestiva. Se reportó insuficiencia cardíaca con más frecuencia en informes espontáneos con una dosis diaria total de 400 mg en comparación con las dosis diarias totales más reducidas, sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

SPORANOX® no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios superen claramente el riesgo. Esta evaluación individual de beneficio/riesgo debe considerar factores tales como la severidad de la indicación, el régimen posológico (por ejemplo, dosis diaria total), y los factores de riesgo individuales para insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca tal como enfermedad isquémica y valvular; enfermedad pulmonar significativa tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Se debe informar a tales pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva; se les debe tratar con precaución y se les debe monitorear por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento; si tales signos o síntomas aparecieran durante el tratamiento, se debe discontinuar la administración de SPORANOX®.

Los bloqueantes de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de itraconazol. Además, itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio. Por lo tanto, se debería tener precaución al administrar itraconazol concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio debido a un aumento del riesgo de ICC.

### Potencial de interacción

La administración concomitante de fármacos específicos con itraconazol puede ocasionar cambios en la eficacia del itraconazol y/o del fármaco coadministrado, efectos que ponen en riesgo la vida y/o muerte súbita. Los fármacos contraindicados o cuyo uso no está recomendado o se recomienda el uso con precaución al combinarlo con itraconazol, están listados en "Interacciones".

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUICHIANG TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APROBADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-5116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 50 de 411 - Página 11 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



### Hipersensibilidad cruzada

Existe limitada información sobre hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antimicóticos azólicos. Se debe tener precaución al prescribir SPORANOX® cápsulas en pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

### Neuropatía

Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a SPORANOX® cápsulas, el tratamiento debe ser discontinuado.

### Pérdida de la audición

Se ha informado pérdida de la audición transitoria o permanente en pacientes que recibieron tratamiento con itraconazol. Varios de estos informes incluyeron la administración concurrente de quinidina que está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). La pérdida de la audición por lo general se resuelve cuando se detiene el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

### Resistencia-cruzada

En el caso de candidiasis sistémica, si hay sospecha de que las cepas de especies de *Candida* son resistentes al fluconazol, no se puede asumir que estas sean sensibles al itraconazol, por consiguiente, se recomienda realizar pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento con itraconazol.

### Intercambiabilidad

No se recomienda que SPORANOX® cápsulas y SPORANOX® solución oral se utilicen de manera intercambiable. Esto es porque la exposición al fármaco es mayor con la solución oral que con las cápsulas cuando se administra la misma dosis del fármaco.

### Efectos hepáticos

Durante el uso de SPORANOX®, han ocurrido casos muy raros de hepatotoxicidad severa, incluyendo algunos casos fatales de falla hepática. En la mayor parte de estos casos, se trató de pacientes con enfermedad hepática preexistente, tratados por indicaciones sistémicas, que presentaban condiciones médicas subyacentes significativas y/o estaban tomando otra medicación hepatotóxica. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo de enfermedad hepática obvios. Algunos de esos casos fueron observados durante el primer mes de tratamiento, incluyendo algunos en la primera semana. El monitoreo de la función hepática debería ser considerado en los pacientes que reciben SPORANOX®.

Los pacientes deberían ser instruidos para reportar a su médico rápidamente la aparición de signos o síntomas sugestivos de hepatitis, como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes, el tratamiento debería ser interrumpido inmediatamente y se debería evaluar la función hepática.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administre el fármaco en esta población de pacientes. Se recomienda que los pacientes con deterioro de la función hepática sean monitoreados

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-5116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 31 de 41 - Página 12 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



cuidadosamente cuando se les administre itraconazol. Se recomienda que se tome en cuenta la vida media de eliminación prolongada del itraconazol observada en un ensayo clínico de dosis oral única con itraconazol en cápsulas, en pacientes cirróticos, cuando decida iniciar el tratamiento con otros medicamentos metabolizados por CYP3A4.

En pacientes con enzimas hepáticas aumentadas o enfermedad hepática activa, o que han experimentado toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento con SPORANOX® es fuertemente desalentado a menos que haya una situación seria de riesgo mortal en donde los beneficios esperados excedan los riesgos. Se recomienda que el monitoreo de la función hepática se realice en pacientes con anomalías preexistentes en la función hepática o aquellos que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos (ver "Propiedades farmacocinéticas, Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática").

### Reducción de la acidez gástrica

La absorción de itraconazol a partir de SPORANOX® cápsulas es alterada cuando la acidez gástrica es reducida. En pacientes con acidez gástrica reducida, ya sea debido a una enfermedad (por ejemplo, pacientes con aclorhidria) o debido a medicación concomitante (por ejemplo, pacientes utilizando fármacos que reducen la acidez gástrica), es recomendable administrar SPORANOX® cápsulas con una bebida ácida (por ejemplo, cola no dietética). La actividad antimicótica debe ser monitoreada y la dosis de itraconazol debe ser incrementada según sea necesario (ver "Interacciones" y "Propiedades farmacocinéticas – Absorción").

### Pacientes pediátricos

La información clínica respecto al uso de SPORANOX® cápsulas en pacientes pediátricos es limitada. No se recomienda el uso de SPORANOX® cápsulas en pacientes pediátricos a menos que se determine que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales.

### Pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos respecto al uso de SPORANOX® cápsulas en pacientes de edad avanzada son limitados. Se aconseja el uso de SPORANOX® cápsulas en estos pacientes solamente si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, se recomienda que la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser tomar en consideración, reflejando la mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

### Insuficiencia renal

Existe limitada información disponible en el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en esta población de pacientes y puede considerarse ajustar la dosis.

### Pacientes inmunocomprometidos

En algunos pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes neutropénicos, con SIDA o trasplante de órganos), la biodisponibilidad oral de SPORANOX® puede estar disminuida. Por lo tanto, la dosis debe ser ajustada en base a la respuesta clínica de estos pacientes.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUETPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APCORDERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 52 de 411 Página 13 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



### **Pacientes con infecciones fúngicas sistémicas con riesgo de vida inmediato**

Debido a las propiedades farmacocinéticas (ver "Propiedades Farmacocinéticas"), SPORANOX® cápsulas no se recomiendan para el inicio del tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas con riesgo de vida inmediato.

### **Fibrosis quística**

En pacientes con fibrosis quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos de itraconazol en el estado estacionario con la administración de itraconazol solución oral, con 2,5 mg/kg dos veces al día. Las concentraciones en estado estacionario >250 ng/ml se alcanzaron en casi 50% de los sujetos mayores de 16 años de edad, pero en ninguno de los menores de 16 años de edad. Si un paciente no responde a SPORANOX® cápsulas, debe considerarse el cambio a un tratamiento alternativo.

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

## **INTERACCIONES**

Itraconazol es un medicamento con un alto potencial de interacción. A continuación, se describen los diferentes tipos de interacción y las recomendaciones generales asociadas. Además, se incluye una tabla con ejemplos de fármacos que pueden interactuar con itraconazol, organizados por familia de fármaco para facilitar su consulta. Esta lista de ejemplos no es exhaustiva y, por lo tanto, debe consultarse el prospecto de cada fármaco que se coadministre con itraconazol para obtener información relacionada con la ruta metabólica, las vías de interacción, los riesgos potenciales y las acciones específicas que deban considerarse en relación con la coadministración.

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta ruta metabólica o que modifican la actividad del CYP3A4 pueden influenciar la farmacocinética del itraconazol. La coadministración de itraconazol con inductores del CYP3A4 moderados o potentes pueden reducir la biodisponibilidad de itraconazol y de hidroxí-itraconazol a tal grado que puede disminuir la eficacia. La coadministración con inhibidores del CYP3A4 moderados o potentes puede aumentar la biodisponibilidad de itraconazol, lo cual a su vez puede aumentar o prolongar los efectos farmacológicos de itraconazol.

La absorción de itraconazol a partir de la formulación en cápsula se reduce en sujetos con acidez gástrica reducida. Los fármacos que reducen la acidez gástrica afectan la absorción de itraconazol a partir de las cápsulas de itraconazol. Para contrarrestar este efecto se recomienda administrar las cápsulas de itraconazol junto con una bebida ácida (tal como un refresco de cola que no sea dietético) si se le coadministra con fármacos que reducen la acidez gástrica (ver "Advertencias y Precauciones").

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. KUIEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IE-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 53 de 411 | Página 14 de 35



Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



Itraconazol y su principal metabolito, hidroxiiitraconazol, son inhibidores potentes del CYP3A4. Itraconazol es un inhibidor de los transportadores de fármaco glicoproteína P y de la proteína que causa resistencia al cáncer de mama (BCRP). Itraconazol puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP3A4 e inhibir el transporte del fármaco por la glicoproteína P y/o BCRP, lo cual puede dar por resultado mayores concentraciones en plasma de estos fármacos y/o de su(s) metabolito(s) activo(s) cuando se coadministran con itraconazol. Estas concentraciones elevadas en plasmas pueden aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos de estos fármacos. Para algunos fármacos, la coadministración con itraconazol puede producir una disminución de las concentraciones en plasma del grupo funcional activo del fármaco. Esto puede causar una disminución de la eficacia del fármaco.

Después de suspender el tratamiento médico con itraconazol, las concentraciones en plasma disminuyen por debajo del límite de detección en el curso de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en sujetos que reciben inhibidores de CYP3A4, las concentraciones en plasma disminuyen más lentamente. Esto debe tomarse en cuenta particularmente cuando se inicia el tratamiento con fármacos cuyo metabolismo se ve afectado por itraconazol.

Deben aplicarse las siguientes recomendaciones generales, a menos que se indiquen de manera diferente en la tabla.

- “Contraindicado”: Bajo ninguna circunstancia el fármaco debe coadministrarse con itraconazol. Lo anterior es aplicable a:
  - Sustratos del CYP3A4 para los que un aumento de las concentraciones en plasma puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y/o adversos a un grado tal que puedan presentarse situaciones potencialmente graves (ver “Contraindicaciones”).
- “No recomendado”: Se recomienda evitar el uso del fármaco, a menos que los beneficios superen el incremento en los riesgos potenciales. Si no puede evitarse la coadministración, se recomienda vigilancia clínica, así como el ajuste de la dosis de itraconazol y/o el fármaco coadministrado, según sea necesario. Cuando se considere apropiado, se recomienda medir las concentraciones en plasma. Lo anterior es aplicable a:
  - Inductores moderados o potentes del CYP3A4: no se recomiendan a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol
  - Sustratos de CYP3A4/P-gp/BCRP para los cuales un aumento o una disminución de las concentraciones en plasma conlleven un riesgo significativo: no se recomiendan durante y hasta por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.
- “Administrar con precaución”: Se recomienda vigilancia cercana cuando el fármaco se coadministre con itraconazol. En caso de coadministración, se recomienda vigilar cuidadosamente a los pacientes y ajustar la dosis de itraconazol y/o el fármaco coadministrado, según sea necesario. Cuando se considere apropiado, se recomienda medir las concentraciones en plasma. Lo anterior es aplicable a:

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

HA approval date:

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 54 de 411 - Página 15 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689




- Fármacos que reducen la acidez gástrica (cápsulas de itraconazol solamente)
- Inhibidores de CYP3A4 moderados o potentes
- Sustratos de CYP3A4/P-gp/BCRP para los cuales un aumento o disminución de las concentraciones en plasma conllevan un riesgo clínicamente relevante

En la siguiente tabla se listan ejemplos de fármacos que pueden interactuar con itraconazol. Los fármacos que se listan en esta tabla se basan ya sea en estudios de interacción medicamentosa o en reportes de casos, o bien en interacciones potenciales basadas en el mecanismo de acción.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 35 de 411 - Página 16 de 35

Producto: SPORANOX®  
 Nro de registro: 38.689



Medicamentos dentro de la clase	Efecto potencial/esperado sobre los niveles del fármaco (ver las notas al pie para consultar información adicional)	Comentario clínico (ver arriba para consultar información adicional)
<b>Bloqueadores Alfa</b>		
Alfuzosina Silodosina Tamsulosina	Alfuzosina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Silodosina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Tamsulosina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alfuzosina/silodosina/tamsulosina <sup>c</sup>
<b>Analgésicos</b>		
Alfentanilo Buprenorfina (IV y sublingual) Oxicodona Sufentanilo	Alfentanilo AUC (↑↑ to ↑↑↑) <sup>a</sup> Buprenorfina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>  Oxicodona C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑↑ Aumento de la conc. de sufentanilo (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con precaución, vigilar las reacciones adversas relacionadas con el analgésico <sup>c</sup> , podría ser necesario reducir la dosis de alfentanilo/buprenorfina/ oxicodona/sufentanilo.
Fentanilo	Fentanilo IV AUC (↑↑) <sup>a</sup> Aumento de la conc. de otras formas de fentanilo (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fentanilo <sup>c</sup>
Levacetilmetadol (levometadil)	Levacetilmetadol C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con levacetilmetadol, tales como prolongación de QT y TdP
Metadona	(R)-metadona C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con metadona, tales como depresión respiratoria, prolongación de QT y TdP potencialmente fatales
<b>Antiarrítmicos</b>		
Digoxina	Digoxina C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑	Usar con precaución, vigilar las reacciones adversas de digoxina, podría ser necesario reducir la dosis de digoxina <sup>c</sup>
Disopiramida	Aumenta la conc. de disopiramida (↑↑) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con disopiramida, tales como arritmias severas incluyendo TdP
Dofetilida	Dofetilida C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dofetilida, tales como arritmias ventriculares severas incluyendo TdP
Dronedarona	Dronedarona C <sub>max</sub> (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUE-PING TRAN  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
 Página 56 de 411 Página 17 de 35

		dronedarona, tales como prolongación de QT y muerte cardiovascular
Quinidina	Quinidina C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con quinidina, tales como prolongación de QT, TdP, hipotensión, confusión y delirio
<b>Antibacterianos</b>		
Bedaquilina	Bedaquilina C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) durante 2 semanas de dosis de bedaquilina una vez al día <sup>a</sup>	No recomendado; no se recomienda la coadministración por más de 2 semanas en cualquier momento durante la dosificación de bedaquilina: aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bedaquilina <sup>c</sup>
Ciprofloxacino Eritromicina	Itraconazol C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a itraconazol, podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol
Claritromicina	Aumenta la conc. de claritromicina (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Itraconazol C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑;	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o claritromicina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o claritromicina
Delamanida Trimetrexato	Aumenta la conc. de delamanida (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Aumenta la conc. de trimetrexato (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a delamanida/trimetrexato <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de delamanida/trimetrexato
Isoniazida Rifampicina	Isoniazid: conc. itraconazol (↓↓↓) <sup>a,b</sup> Rifampicina: itraconazol AUC ↓↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol; la eficacia del itraconazol podría reducirse
Rifabutina	Aumenta la conc. de rifabutina (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Itraconazol: C <sub>max</sub> ↓↓, AUC ↓↓	No se recomienda a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría reducirse y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con rifabutina <sup>c</sup>
Telitromicina	En sujetos sanos: telitromicina C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ En trastorno renal severo: telitromicina AUC (↑↑) <sup>a</sup> En trastorno hepático severo: aumenta la conc. de telitromicina (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado en pacientes con trastorno renal o hepático severo durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con telitromicina <sup>c</sup> , tales como hepatotoxicidad, prolongación de QT y TdPs. Usar con cautela en otros pacientes; vigilar reacciones adversas a telitromicina, podría ser necesaria una reducción de la dosis de telitromicina
<b>Fármacos Anticoagulantes y Antiplaquetarios</b>		
Apixaban Rivaroxaban Vorapaxar	Apixaban C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Rivaroxaban C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑ a ↑↑) <sup>a</sup> Vorapaxar C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con apixaban/rivaroxaban/vorapaxar <sup>c</sup>
Cumarinas (por	Aumenta la conc. de cumarinas (por	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUIEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 37 de 411 Página 18 de 35

Producto: SPORANOX®  
 Nro de registro: 38.689



ejemplo, warfarina) Cilostazol	ejemplo, warfarina) (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Cilostazol C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	las cumarinas/cilostazol <sup>c</sup> ; podría ser necesaria una reducción de la dosis de las cumarinas/cilostazol.
Dabigatran	Dabigatran C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a dabigatran <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de dabigatran
Ticagrelor	Ticagrelor C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ticagrelor, tales como sangrado
<b>Anticonvulsivos</b>		
Carbamazepina	Conc. Carbamazepine (↑) <sup>a,b</sup> Conc. Itraconazol (↓↓) <sup>a,b</sup>	No recomendado a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir y aumentar el riesgo de la carbamazepina <sup>c</sup>
Fenobarbital Fenitoína	Fenobarbital: conc. itraconazol (↓↓↓) <sup>a,b</sup> Fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir
<b>Antidiabéticos</b>		
Repaglinida Saxagliptina	Repaglinida C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ Saxagliptina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a repaglinida/saxagliptina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de repaglinida/saxagliptina
<b>Antihelmínticos, antimicóticos y antiprotozoarios</b>		
Artemeter-lumefantrina Quinina	Artemeter C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Lumefantrina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Quinina C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a artemeter-lumefantrina/quinina <sup>c</sup> . Consulte la etiqueta para revisar medidas específicas que deben adoptarse.
Halofantrina	Aumenta la conc. de halofantrina (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con halofantrina, tales como prolongación de QT y arritmias fatales.
Isavuconazol	Isavuconazol C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con isavuconazol, tales como reacciones adversas hepáticas, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad embrio-fetal.
Praziquantel	Praziquantel C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a praziquantel <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de praziquantel.
<b>Antihistamínicos</b>		
Astemizol	Astemizol C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con astemizol, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDs Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
 Página 38 de 411 Página 19 de 35

Producto: SPORANOX®  
 Nro de registro: 38.689



Bilastina Ebastina Rupatadina	Bilastina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Ebastina C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑↑ Aumenta la conc. de rupatadina (↑↑↑↑) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a bilastina/ebastina/rupatadina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de bilastina/ebastina/rupatadina.
Mizolastina	Mizolastina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con mizolastina, tales como prolongación de QT.
Terfenadina	Aumenta la conc. de terfenadina (grado desconocido) <sup>b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con terfenadina, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.
<b>Fármacos Antimigraña</b>		
Eletriptan	Eletriptan C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a eletriptan <sup>e</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de eletriptan.
Alcaloides del ergot (tales como dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	Aumenta la conc. de alcaloides de ergot (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides de ergot, tales como ergotismo.
<b>Antineoplásicos</b>		
Bortezomib Brentuximab vedotin Busulfan Erlotinib Gefitinib Imatinib Ixabepilona Nintedanib Panobinostat Ponatinib Ruxolitinib Sonidegib Vandetanib	Bortezomib AUC (↑) <sup>a</sup> Brentuximab vedotin AUC (↑) <sup>a</sup> Busulfan C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ Erlotinib C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Gefitinib C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ Imatinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Ixabepilona C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Nintedanib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Panobinostat C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Ponatinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Ruxolitinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Sonidegib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Vandetanib C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco antineoplásico.
Idelalisib	Idelalisib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de itraconazol en suero (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o idelalisib <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o idelalisib.
Axitinib Bosutinib Cabazitaxel Cabozantinib Ceritinib Cobimetinib Crizotinib	Axitinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Bosutinib C <sub>max</sub> (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> Cabazitaxel C <sub>max</sub> (↔), AUC (↔) <sup>a</sup> Cabozantinib C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Ceritinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Cobimetinib C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑↑ Crizotinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico <sup>c</sup> . Adicionalmente: Para cabazitaxel, aún cuando el cambio en los parámetros farmacocinéticos no alcanzó

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEILING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 AFUDEKADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
 Página 59 de 411 Página 20 de 35

Dabrafenib Dasatinib Docetaxel Ibrutinib Lapatinib Nilotinib Olaparib Pazopanib Sunitinib Trabectedin Trastuzumab emtansina  Alcaloides de Vinca	Dabrafenib AUC (↑) <sup>a</sup> Dasatinib C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Docetaxel AUC (↔ to ↑↑) <sup>a</sup> Ibrutinib C <sub>max</sub> (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup> Lapatinib C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Nilotinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Olaparib C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑↑ Pazopanib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Sunitinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Trabectedin C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de trastuzumab emtasina (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Aumenta la conc. de alcaloides de Vinca (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	significancia estadística en un estudio de interacción medicamentosa con dosis bajas con ketoconazol. se observó una alta variabilidad en los resultados. Para ibrutinib, ver el prospecto para las acciones específicas a tomar.
Regorafenib	Regorafenib AUC (↓↓ por estimación del grupo químico activo) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del regorafenib podría reducirse <sup>+++</sup> .
Irinotecan	Aumenta la conc. de irinotecan y su metabolito activo (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con irinotecan, tales como mielosupresión y diarrea que potencialmente ponen en riesgo la vida.
<b>Antipsicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos</b>		
Alprazolam Aripiprazol Brotizolam Buspirona Cariprazina Haloperidol Midazolam (iv) Perospirona Quetiapina Ramelteon Risperidona Suvorexant Zopiclona	Alprazolam C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑↑ Aripiprazole C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ Brotizolam C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑↑ Buspirone C <sub>max</sub> ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Cariprazina (↑↑) <sup>a,b</sup> Haloperidol C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ Aumenta la conc. de Midazolam (iv) ↑↑ <sup>b</sup> Perospirona C <sub>max</sub> ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Quetiapina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> Ramelteon C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Aumento en la conc. de Risperidona ↑ <sup>b</sup> Suvorexant C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Zopiclone C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con el medicamento antipsicótico, ansiolítico o hipnótico <sup>s</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de estos medicamentos.
Lurasidona	Lurasidona C <sub>max</sub> (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lurasidona, tales como hipotensión, colapso circulatorio, síntomas extrapiramidales severos, convulsiones.
Midazolam (oral)	Midazolam (oral) C <sub>max</sub> ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ to ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con midazolam, tales como depresión respiratoria.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI PING TSANG  
SO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-511880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 60 de 411 Página 21 de 35

Producto: SPORANOX®  
 Nro de registro: 38.689



		paro cardiaco, sedación prolongada y coma.
Pimozida	Pimozida $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con pimozida, tales como arritmias cardíacas, posiblemente asociadas con la prolongación de QT y TdP.
Sertindol	Aumenta la conc. de sertindol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con sertindol, tales como prolongación de QT y TdP.
Triazolam	Triazolam $C_{max}$ ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con triazolam, tales como convulsiones, depresión respiratoria, angioedema, apnea y coma.
<b>Antivirales</b>		
Asunaprevir (potenciado) Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Asunaprevir $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de tenofovir (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela; sin embargo, consultar la etiqueta del fármaco antiviral para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Boceprevir	Boceprevir $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de itraconazol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o boceprevir <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol. Consultar la etiqueta de boceprevir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Cobicistat	Aumenta la conc. de cobicistat (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Aumenta la conc. de itraconazol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol, podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol.
Daclatasvir Vaniprevir	Daclatasvir $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Vaniprevir $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a daclatasvir/vaniprevir <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de daclatasvir/vaniprevir.
Darunavir (potenciado) Fosamprenavir (potenciado por ritonavir) Telaprevir	Darunavir potenciado por ritonavir: itraconazol $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Fosamprenavir potenciado por ritonavir: itraconazol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Telaprevir: itraconazol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a itraconazol, podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol.
Elvitegravir (potenciado)	Elvitegravir $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de itraconazol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o elvitegravir (potenciadas por ritonavir) <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol; consultar la etiqueta de elvitegravir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Efavirenz	Efavirenz: itraconazol $C_{max}$ ↓, AUC ↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes y

Specialist: CPB

MAF revision: MAG

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es  
 APODERADA

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
 Página 01 de 41 - Página 22 de 35



Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



Nevirapina	Nevirapina: itraconazol $C_{max}$ ↓, AUC ↓↓	durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir.
Elbasvir/Grazoprevir	Elbasvir $C_{max}$ (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Grazoprevir $C_{max}$ (↔), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con precaución. monitorear por reacciones adversas relacionadas a las drogas coadministradas <sup>c</sup> . Referirse al prospecto de elbasvir/grazoprevir para las acciones específicas a tomar.
Glecaprevir/Pibrentasvir	Glecaprevir $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑ to ↑↑↑) <sup>a</sup> Pibrentasvir $C_{max}$ (↔ to ↑), AUC (↔ to ↑↑) <sup>a</sup>	Usar con precaución. monitorear por reacciones adversas relacionadas a las drogas coadministradas <sup>c</sup> . Referirse al prospecto de glecaprevir/pibrentasvir para las acciones específicas a tomar.
Indinavir	Conc. itraconazol ↑ <sup>b</sup> Indinavir $C_{max}$ ↔, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o indinavir <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o indinavir.
Maraviroc	Maraviroc $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela vigilar reacciones adversas a <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de maraviroc.
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Dasabuvir	Itraconazole $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Ombitasvir $C_{max}$ (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Paritaprevir $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Ritonavir $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Dasabuvir $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con precaución. monitorear por reacciones adversas relacionadas a itraconazol y/o antivirales <sup>c</sup> . Referirse al prospecto(s) de las drogas coadministradas para las acciones específicas a tomar.
Ritonavir	Itraconazol $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Ritonavir $C_{max}$ (↔), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela. vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o ritonavir <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol; consultar la etiqueta de ritonavir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Saquinavir	Saquinavir (sin potenciar) $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑↑ Itraconazol (con saquinavir potenciado) $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o saquinavir <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol; consultar la etiqueta de saquinavir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Simeprevir	Simeprevir $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.
<b>Bloqueadores Beta</b>		
Nadolol	Nadolol $C_{max}$ ↑↑, AUC ↑↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a nadolol <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de nadolol.
<b>Bloqueadores del Canal de Calcio</b>		
Bepridil	Aumenta la conc. de bepridil (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bepridil, tales como arritmias nuevas y taquicardia ventricular de tipo TdP.
Diltiazem	Aumenta la conc. de diltiazem e	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI BING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT

Página 02 de 411 Página 23 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



	itraconazol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	relacionadas con itraconazol y/o diltiazem <sup>c</sup> . podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o diltiazem.
Felodipina Lercanidipina Nisoldipina	Felodipina C <sub>max</sub> ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Lercanidipina AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup> Nisoldipina C <sub>max</sub> (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dihidropiridina, tales como hipotensión y edema periférico.
Otras dihidropiridinas Verapamil	Aumenta la conc. de dihidropiridina (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Aumenta la conc. de verapamil (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a dihidropiridina/verapamil <sup>c</sup> ; podría ser necesaria una reducción de la dosis de dihidropiridina/verapamil.
<b>Medicamentos cardiovasculares, Misceláneos</b>		
Aliskiren Riociguat Sildenafil (hipertensión pulmonar) Tadalafil (hipertensión pulmonar)	Aliskiren C <sub>max</sub> ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Riociguat C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de Sildenafil/Tadalafil (grado desconocido, pero el efecto podría ser mayor al reportado en Fármacos Urológicos) <sup>a,b</sup>	No recomendado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol <sup>c</sup> . Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el fármaco cardiovascular.
Bosentan Guanfacina	Bosentan C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Guanfacina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a bosentan/guanfacina <sup>c</sup> . podría ser necesaria una reducción de la dosis de bosentan/guanfacina.
Ivabradina	Ivabradina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ivabradina, tales como fibrilación auricular, bradicardia, paro sinusal y bloqueo cardiaco.
Ranolazina	Ranolazina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ranolazina, tales como prolongación de QT e insuficiencia renal.
<b>Anticonceptivos*</b>		
Dienogest Ulipristal	Dienogest C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Ulipristal C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas al anticonceptivo <sup>c</sup> , consulte la etiqueta de dienogest/ulipristal para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
<b>Diuréticos</b>		
Eplerenona	Eplerenona C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eplerenona, tales como hipercalcemia e hipotensión.
<b>Fármacos Gastrointestinales</b>		
Aprepitant Loperamida Netupitant	Aprepitant AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> Loperamida C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑ Netupitant C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a aprepitant/loperamida/netupitant <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HELPI NG TSANG  
CO-DIRECTOR GENERAL  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IE-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 63 de 411 Página 24 de 35

Producto: SPORANOX®  
 Nro de registro: 38.689



		aprepitant/loperamida/. Consulte la etiqueta de netupitant para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Cisaprida	Aumenta la conc. de cisaprida (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con cisaprida, tales como eventos cardiovasculares graves incluyendo prolongación de QT, arritmias ventriculares graves y TdP.
Domperidona	Domperidona C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con domperidona, tales como arritmias ventriculares graves y muerte cardiaca repentina.
Fármacos que reducen la acidez gástrica	Itraconazol: C <sub>max</sub> ↓↓, AUC ↓↓	Usar con cautela: Fármacos que reducen la acidez gástrica: por ejemplo medicamentos neutralizantes de ácido tales como hidróxido de aluminio, o supresores de la secreción de ácido tales como antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones. Cuando se coadministra con medicamentos que neutralizan el ácido (por ejemplo, hidróxido de aluminio), estos deben administrarse por lo menos 2 horas antes o 2 horas después el consumo de las cápsulas de Sporanox (ver "Advertencias y Precauciones").
Naloxegol	Naloxegol C <sub>max</sub> (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con naloxegol, tales como síntomas de abstinencia de opioides.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Disminuye la colonización de <i>S. boulardii</i> (grado desconocido)	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de <i>S. boulardii</i> podría reducirse.
<b>Inmunosupresores</b>		
Budesonida	Budesonida (inhalación) C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑↑; Aumenta la conc. de budesonide (otras formas) (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas al inmunosupresor <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco inmunosupresor
Ciclesonida	Ciclesonida (inhalación) C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	
Ciclosporina	Aumenta la conc. de ciclosporina (iv) ↔ a ↑ <sup>b</sup>	
Dexametasona	Aumenta la conc. de ciclosporina (otras formas) (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Dexametasona C <sub>max</sub> ↔ (iv) ↑ (oral), AUC ↑↑ (iv, oral)	
Fluticasona	Aumenta la conc. de fluticasona (inhalación) ↑↑ <sup>b</sup> Aumenta la conc. de fluticasona	

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI-PING TSANG  
 CO-DIRECTOR TÉCNICA  
 AFUDERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
 Página 64 de 411 - Página 25 de 35

Producto: SPORANOX®  
 Nro de registro: 38.689



Metilprednisolona	(nasal) (↑) <sup>a,b</sup> Metilprednisolona (oral) C <sub>max</sub> ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ Metilprednisolona (iv) AUC ↑↑ Aumenta la conc. de tacrolimus (iv) ↑ <sup>b</sup> Tacrolimus (oral) C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Temsirolimus (iv) C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	
Everolimus Sirolimus (rapamicina)	Everolimus C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup> Sirolimus C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	No recomendado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con everolimus/sirolimus <sup>c</sup> .
<b>Fármacos que Regulan Lípidos</b>		
Atorvastatina	Atorvastatina C <sub>max</sub> ↔ a ↑↑, AUC ↑ a ↑↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a atorvastatina <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de atorvastatina.
Lomitapide	Lomitapida C <sub>max</sub> (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lomitapida, tales como hepatotoxicidad y reacciones gastrointestinales severas.
Lovastatina Simvastatina	Lovastatina C <sub>max</sub> ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Simvastatina C <sub>max</sub> ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lovastatina/simvastatina, tales como miopatía, rabdomiolisis y anomalías de las enzimas hepáticas.
<b>Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos</b>		
Meloxicam	Meloxicam C <sub>max</sub> ↓↓, AUC ↓	Usar con cautela, vigilar la reducción de la eficacia de meloxicam, adaptación de la dosis de meloxicam.
<b>Fármacos Respiratorios</b>		
Salmeterol	Salmeterol C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con salmeterol <sup>c</sup> .
<b>SSRIs, Antidepresivos Tricíclicos y Antidepresivos Relacionados</b>		
Reboxetina Venlafaxina	Reboxetina C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Venlafaxina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a reboxetina/venlafaxina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de reboxetina/venlafaxina.
<b>Fármacos Urológicos</b>		
Avanafil	Avanafil C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en los riesgos relacionados con avanafil, tales como priapismo, problemas visuales y pérdida repentina de la audición.
Dapoxetina	Dapoxetina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en los

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APCDERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
 Pagina 03 de 411 Pagina 26 de 35

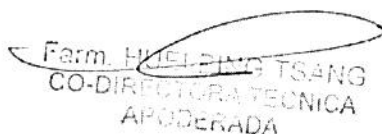
Producto: SPORANOX®  
 Nro de registro: 38.689



		riesgos de dapoxetina, tales como hipotensión hortostática y efectos oculares.
Darifenacina Vardenafil	Darifenacina C <sub>max</sub> (↑↑↑), AUC (↑↑↑a ↑↑↑↑) <sup>a</sup> Vardenafil C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con darifenacina/vardenafil <sup>c</sup> .
Dutasteride Imidafenacín Oxibutynina Sildenafil (disfunción eréctil) Tadalafil (disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna) Tolterodina Udenafil	Aumenta la conc. de Dutasteride (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Imidafenacina C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ Aumenta la conc. de Oxibutynina ↑ <sup>b</sup> Sildenafil C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑↑) <sup>a</sup>  Tadalafil C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>  Tolterodina C <sub>max</sub> (↑ to ↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> en personas con un metabolismo pobre de CYP2D6 Udenafil C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas al fármaco urológico <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco urológico; consulte la etiqueta de la dutasterida para revisar las medidas específicas que deben adoptarse. (Para sildenafil y tadalafil, ver también <i>Fármacos Cardiovasculares, Fármacos Misceláneos y otras sustancias.</i> )
Fesoterodina	Fesoterodina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado en pacientes con trastorno renal o hepático moderado a severo, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fesoterodina, tales como efectos anticolinérgicos severos. Usar con cautela en otros pacientes: vigilar reacciones adversas a fesoterodina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de fesoterodina.
Solifenacina	Solifenacina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado en pacientes con trastorno renal severo o trastorno hepático moderado a severo, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con solifenacina, tales como efectos anticolinérgicos y prolongación de QT. Usar con cautela en otros pacientes, vigilar reacciones adversas a solifenacina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de solifenacina.
<b>Fármacos Varios y Otras Sustancias</b>		
Alitretinoína (oral) Cabergolina Cannabinoides Cinacalcet	Alitretinoína C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Cabergolina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de cannabinoides, grado desconocido pero probable (↑↑) <sup>a</sup> Cinacalcet C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a alitretinoína/ cabergolina/cannabinoides/ cinacalcet <sup>c</sup> ; podría ser necesaria una reducción de la dosis de alitretinoína/ cabergolina/cannabinoides/cinacalcet.
Colchicina	Colchicina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado en pacientes con trastorno renal o hepático, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el

Specialist: CPB

HA approval date:



MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDs Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
 Página 66 de 411 | Página 27 de 35

		riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina, tales como disminución del gasto cardiaco, arritmias cardiacas, dificultad respiratoria y depresión de la médula ósea. No recomendado en otros pacientes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colchicina <sup>c</sup> .
Eliglustat	CYP2D6 EMs: Eliglustat C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Se esperan aumentos mayores en IMs/PMs de CYP2D6 y en casos de coadministración con un inhibidor de CYP2D6.	Contraindicado en EMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 / IMs y PMs de CYP2D6, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eliglustat tales como prolongación de PR, QTc y/o intervalo cardiaco QRS, y arritmias cardiacas. Usar con cautela in EMs de CYP2D6, vigilar reacciones adversas a eliglustat <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de eliglustat.
Alcaloides de ergot	Aumento la conc. de alcaloides de ergot (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides de ergot, tales como ergotismo (ver también "Fármacos Antimigraña").
Galantamina	Galantamina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con precaución, monitorear por reacciones adversas a la galantamina <sup>c</sup> . Podría ser necesario una reducción de la dosis de galantamina.
Ivacaftor	Ivacaftor C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Uso no recomendado, vigilar reacciones adversas a ivacaftor <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de ivacaftor.
Lumacaftor/Ivacaftor	Ivacaftor C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Lumacaftor C <sub>max</sub> (↔), AUC (↔) <sup>a</sup> Disminuye la conc. de itraconazol, grado desconocido pero probable ↓↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir and aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ivacaftor <sup>c</sup> .
<b>Antagonistas de Receptores de Vasopresina</b>		
Conivaptan Tolvaptan	Conivaptan C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup> Tolvaptan C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con conivaptan/ tolvaptan <sup>c</sup> .
Mozavaptan	Mozavaptan C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a mozavaptan <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de mozavaptan.

\* Inhibidores de CYP3A4 (incluyendo itraconazol) podrían aumentar las concentraciones de hormonas anticonceptivas. EMs: metabolizadores extensivos; IMs: metabolizadores moderados, PMs: metabolizadores deficientes; TdP: Torsade de Pointes

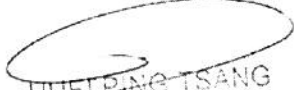
**Nota:**

**Aumento promedio:**

↑: <100% (es decir, <2 veces);

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF-revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 67 de 411 | Página 28 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



↑↑: 100-400% (es decir, ≥2 veces a <5 veces);  
↑↑↑: 400-900% (es decir, ≥5 veces y <10 veces);  
↑↑↑↑: ≥10 veces;

**Disminución promedio:**

↓: <40%;  
↓↓: 40-80%;  
↓↓↓: >80%;

**Sin efecto:** ↔;

Para el efecto (columna central) se menciona el nombre del fármaco parental aún cuando el efecto esté relacionado con el grupo químico activo o el metabolito activo de un profármaco.

- <sup>a</sup> Para fármacos con flechas entre paréntesis, la evaluación se basó en el mecanismo de interacción y en la información clínica de interacciones medicamentosas con ketoconazol u otros inhibidores fuertes de CYP3A4 y/o inhibidores de glicoproteína P o BCRP, técnicas de modelado, reportes de caso y/o datos *in vitro*. Para los otros fármacos listados, la evaluación se basó en información clínica de interacciones medicamentosas con itraconazol.
- <sup>b</sup> Los parámetros farmacocinéticos no estuvieron disponibles.
- <sup>c</sup> Favor de consultar la etiqueta correspondiente para obtener información sobre reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

**Población pediátrica**

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

**EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD**

**Embarazo**

SPORANOX® no debe ser usado durante el embarazo, excepto en casos con riesgo de vida donde el posible beneficio para la madre supere el posible daño para el feto (ver "Contraindicaciones").

Itraconazol demostró toxicidad en la reproducción en estudios con animales (ver "Información No Clínica").

Existe información limitada sobre el uso de SPORANOX® durante el embarazo. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluyeron malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas como también malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con SPORANOX®.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a SPORANOX® durante el primer trimestre de embarazo, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo para la candidiasis vulvovaginal no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones según se comparó con los sujetos de control no expuestos a teratógenos conocidos. En un modelo de rata se demostró que itraconazol atraviesa la placenta.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IE-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 68 de 411 | Página 29 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



### **Mujeres con potencial fértil**

Las mujeres con potencial fértil que toman SPORANOX® cápsulas deben tomar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar la anticoncepción altamente efectiva hasta el período menstrual posterior al final de la terapia con SPORANOX®.

### **Lactancia**

Una muy pequeña cantidad de Itraconazol se excreta en la leche materna. Se deben analizar los beneficios esperados de las cápsulas SPORANOX® con respecto al riesgo potencial de la lactancia. En caso de duda, la paciente no debe amamantar.

### **Fertilidad**

Consulte "Información No Clínica" para obtener información sobre fertilidad *en animales* relativa al itraconazol.

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/ UTILIZAR MAQUINARIAS**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar u operar máquinas. Cuando se manejan vehículos y se opera maquinaria, la posibilidad de que haya reacciones adversas como mareos, trastornos visuales y pérdida auditiva (Ver "Reacciones Adversas"), que pueden ocurrir en algunos casos, deben tomarse en cuenta.

## **REACCIONES ADVERSAS**


En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos considerados como razonablemente relacionados con el uso de itraconazol con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con itraconazol no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a la conducción de ensayos clínicos bajo condiciones muy variables, los índices de reacción adversa observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con los índices en los ensayos clínicos de otros fármacos y no pueden indicar los índices observados en la práctica clínica.

### **Datos de ensayos clínicos**

La seguridad de SPORANOX® cápsulas fue evaluada en 8499 pacientes que participaron en 107 ensayos clínicos abiertos y doble ciego. De los 8499 pacientes tratados con SPORANOX® cápsulas, 2104 pacientes fueron tratados con SPORANOX® cápsulas durante los ensayos doble ciego. Los 8499 pacientes recibieron por lo menos una dosis de SPORANOX® cápsulas para el tratamiento de dermatomicosis u onicomycosis y proporcionaron los datos de seguridad. Las reacciones adversas reportadas para el  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con SPORANOX® cápsulas, en estos ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IE-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 69 de 411 - Página 30 de 35



Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



**Tabla 1: Reacciones adversas reportadas por  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con SPORANOX® Cápsulas en 107 ensayos clínicos**

Clasificación por órganos y sistemas	SPORANOX®
Reacción Adversa	Cápsulas % (n=8499)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Dolor de cabeza	1,6
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Náusea	1,6
Dolor abdominal	1,3

Las reacciones adversas que ocurrieron en  $<1\%$  de los pacientes tratados con SPORANOX® cápsulas en estos ensayos clínicos están listadas en la Tabla 2.

**Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por  $<1\%$  de pacientes tratados con SPORANOX® cápsulas en 107 ensayos clínicos**

Clasificación por órganos y sistemas
Reacción Adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>
Rinitis
Sinusitis
Infección de vías respiratorias superiores
<b>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</b>
Leucopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>
Hipersensibilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>
Disgeusia
Hipoestesia
Parestesia
<b>Trastornos auditivos y de laberinto</b>
Tinnitus
<b>Trastornos gastrointestinales</b>
Constipación
Diarrea
Dispepsia
Flatulencia
Vómitos
<b>Trastornos hepato biliares</b>
Función hepática anormal
Hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo</b>
Prurito
Rash
Urticaria
<b>Trastornos renales y urinarios</b>
Polaquiuria
<b>Trastornos del sistema reproductivo y mama</b>
Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG  
QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

Farm. KUIE PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2018-5116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 70 de 411 - Página 31 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



Disfunción eréctil  
Trastorno menstrual  
**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**  
Edema

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales relacionadas con itraconazol que han sido reportadas en ensayos clínicos de SPORANOX® solución oral y/o SPORANOX® IV, excluyendo el término de reacción adversa "Inflamación del sitio de inyección" que es específico para la ruta de administración de la inyección.

**Trastornos del sistema hematológico y linfático:** Granulocitopenia, Trombocitopenia.

**Trastornos del sistema inmunológico:** Reacción anafilactoidea

**Trastornos del metabolismo y nutrición:** Hiperglucemia, Hipercalemia, Hipocalemia, Hipomagnesemia

**Trastornos psiquiátricos:** Estado de confusión

**Trastornos del sistema nervioso:** Neuropatía periférica, Mareos, Somnolencia

**Trastornos cardíacos:** Insuficiencia cardíaca, Insuficiencia ventricular izquierda, Taquicardia

**Trastornos vasculares:** Hipertensión, Hipotensión

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Edema pulmonar, Disfonía, Tos

**Trastornos gastrointestinales:** Trastorno gastrointestinal

**Trastornos hepatobiliares:** Hepatitis, Ictericia, Falla hepática

**Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:** Erupción eritematosa, Hiperhidrosis

**Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo:** Mialgia, Artralgia

**Trastornos renales y urinarios:** Insuficiencia renal, Incontinencia urinaria

**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:** Edema generalizado, Edema Facial, Dolor en el pecho, pirexia, Dolor, Fatiga, Escalofríos

**Investigaciones:** Incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de lactato dehidrogenasa sanguínea, incremento de urea en sangre, incremento de gama-glutamyltransferasa, incremento de enzima hepática, análisis urinario anormal.

### Pediatría

La seguridad del SPORANOX® cápsulas fue evaluado en 165 pacientes pediátricos de edades entre 1 a 17 años que participaron en 14 ensayos clínicos (4 ensayos doble ciego, controlados con placebo; 9 ensayos abiertos; y un ensayo con una fase abierta seguida de una fase doble ciego). Estos pacientes recibieron al menos una dosis de SPORANOX® cápsulas para el tratamiento de infecciones micóticas y proporcionaron los datos de seguridad.

Con base en datos de seguridad agrupados y combinados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas comúnmente reportadas en pacientes pediátricos fueron dolor de cabeza (3,0%), vómitos (3,0%), dolor abdominal (2,4%), diarrea (2,4%), función hepática anormal (1,2%), hipotensión (1,2%), náuseas (1,2%) y urticaria (1,2%). La naturaleza de las reacciones adversas en pacientes pediátricos es similar a aquella observada en sujetos adultos, pero la incidencia es mayor en pacientes pediátricos.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 71 de 411 Página 32 de 35

## DATOS POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y listadas antes, se han informado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente norma:

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100 y <1/10
Poco frecuente	≥1/1000 y <1/100
Raro	≥1/10.000 y <1/1000
Muy raro	<1/10.000, incluyendo informes aislados.

En la Tabla 3, las reacciones adversas se muestran por categoría de frecuencia a partir de la tasa de reportes espontáneos.

**Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización experimentadas con SPORANOX® por categoría de frecuencia calculada a partir de la tasa de reportes espontáneos**

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Muy raro</i>	Enfermedad del Suero, Edema angioneurótico, Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	
<i>Muy raro</i>	Hipertrigliceridemia
<b>Trastornos del Sistema nervioso</b>	
<i>Muy raro</i>	Temblor
<b>Trastornos oftálmicos</b>	
<i>Muy raro</i>	Trastornos visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa)
<b>Trastornos auditivos y de laberinto</b>	
<i>Muy raro</i>	Pérdida auditiva transitoria o permanente
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Muy raro</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<i>Muy raro</i>	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy raro</i>	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Muy raro</i>	Hepatotoxicidad grave (incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal)
<b>Trastornos de tejido cutáneo y subcutáneo</b>	
<i>Muy raro</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis exantemática aguda generalizada, Eritema multiforme, Dermatitis Exfoliativa, Vasculitis Leucocitoclástica, Alopecia, Fotosensibilidad
<b>Investigaciones</b>	
<i>Muy raro</i>	Incremento de creatinina fosfoquinasa en sangre

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-5116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 72 de 411 | Página 33 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



## **SOBREDOSIS**

### **Síntomas y signos**

En general, los eventos adversos reportados con sobredosis han concordado con los reportados para el uso de itraconazol (ver "Reacciones Adversas").

### **Tratamiento**

En caso de sobredosis accidental, se deben implementar medidas de sostén.

Se aconseja contactar al centro de control de intoxicaciones para determinar las últimas recomendaciones para el manejo de sobredosis.

Itraconazol no puede ser removido mediante hemodiálisis.

No existe antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

## **INCOMPATIBILIDADES**

Ninguna conocida.

## **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.

## **PRESENTACIONES**

SPORANOX® se presenta en envases conteniendo 4, 10 y 15 cápsulas.

SPORANOX® (para el tratamiento de PULSOS) se presenta en envases conteniendo 28 cápsulas.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado bajo licencia de JANSSEN PHARMACEUTICA n.v. Beerse, Bélgica por JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA., Rod. Presidente Dutra, km 154, São José dos Campos, SP, Brasil.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUET PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 73 de 411 | Página 34 de 35

Producto: SPORANOX®  
Nro de registro: 38.689



Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.  
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Venta bajo receta  
Certificado N° 38.689  
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

**Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 0800 122 0238

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:**

Farm. HUEHPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG

QC: KY IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_CAP\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0+D\_es

IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT  
Página 74 de 411 | Página 35 de 35



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-54116862-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 25 de Octubre de 2018

**Referencia:** EX-2018-51189869- Prospecto sporanox capsulas

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.10.25 08:43:53 -03'00'

Maria Regina De La Sota  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.25 08:43:56 -03'00'

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



## PROYECTO DE PROSPECTO

### SPORANOX® ITRACONAZOL 10 mg/ml Solución Oral

Venta bajo receta

Industria belga

#### FÓRMULA CUALITATIVA-CUANTITATIVA

Cada ml contiene: Itraconazol 10 mg. Excipientes: hidroxipropil-β-ciclodextrina, sorbitol 70%, propilenglicol, ácido clorhídrico, sacarina sódica, hidróxido de sodio, sabor cereza 1, sabor cereza 2, sabor caramelo, agua purificada c.s.p. 1 ml.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antimicótico para uso sistémico, derivados del triazol. Código ATC: J02AC02.

#### INDICACIONES

SPORANOX® solución oral está indicado:

- Para el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica en pacientes HIV-positivos u otros inmunocomprometidos.
- Como profilaxis de infecciones fúngicas profundas, en pacientes con cáncer hematológico o que se sometieron a un trasplante de médula ósea, y que se espera que se conviertan en neutropénicos (es decir, < 500 células/μl).

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Propiedades farmacodinámicas

##### **Mecanismo de acción**

Estudios *in vitro* han demostrado que itraconazol altera la síntesis de ergosterol en las células micóticas. El ergosterol es un componente vital de la membrana celular del hongo. La alteración de su síntesis resulta en un efecto antimicótico.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Fany HUIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK

IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 181 de 411

Página 1 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



### Relación farmacocinética (PK) / farmacodinámica (PD)

No se comprende aún la relación PK/PD para itraconazol, y para los triazoles en general.

### Efectos farmacodinámicos

#### Microbiología

Itraconazol, un derivado triazólico, posee un amplio espectro de actividad.

Para itraconazol, el CLSI solo estableció valores críticos para *Candida* spp. de infecciones micóticas superficiales (CLSI M27-A2). Los valores críticos del CLSI son los siguientes: susceptible  $\leq 0,125$ ; susceptible, dosis-dependiente 0,25-0,5 y resistente  $\geq 1 \mu\text{g/ml}$ . El CLSI no estableció valores críticos interpretativos para los hongos filamentosos.

Se han establecido valores críticos EUCAST de itraconazol para *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* y *A. terreus*, y son los siguientes: susceptibles  $\leq 1 \text{ mg/l}$ , resistente  $> 2 \text{ mg/l}$ . Aún no se han establecido valores críticos EUCAST para itraconazol y *Candida* spp.

Estudios *in vitro* demuestran que itraconazol inhibe el crecimiento de una amplia variedad de hongos patógenos para los humanos en concentraciones habitualmente  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ . Estos incluyen:

*Candida* spp. (incluidos *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* y *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., incluidos *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix schenckii* y *Trichosporon* spp. Itraconazol también tuvo actividad *in vitro* contra *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichopyton* spp. y varias levaduras y hongos más.

*Candida krusei*, *Cándida glabrata* y *Cándida guilliermondii* son generalmente las especies menos susceptibles de *Cándida*, con algunas cepas que muestran una resistencia inequívoca a itraconazol *in vitro*.

Los principales tipos de hongos que no son inhibidos por itraconazol son *Zygomycetes* (por ejemplo: *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. y *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y *Scopulariopsis* spp.

La resistencia al azol parece desarrollarse lentamente y con frecuencia es el resultado de varias mutaciones genéticas. Los mecanismos que se describieron son una sobreexpresión de ERG11, que codifica la enzima objetivo 14 $\alpha$ -demetilasa, mutaciones puntuales en ERG11 que llevan a una afinidad objetivo disminuida y/o a una sobreexpresión del transportador que resulta en un flujo aumentado. La resistencia cruzada entre los miembros de la clase azol se observó dentro de *Candida* spp., aunque la resistencia de un miembro de la clase no necesariamente otorga resistencia a los otros azoles. Se ha reportado sobre cepas itraconazol-resistentes de *Aspergillus fumigatus*.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. H. JELPING TSANG  
COORDINADORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 182 de 411

Página 2 de 35



## Propiedades farmacocinéticas

### **Itraconazol**

**Características farmacocinéticas generales** Las concentraciones plasmáticas máximas de itraconazol se alcanzan dentro de las 2,5 horas después de la administración de la solución oral. Como consecuencia de una farmacocinética no lineal, itraconazol se acumula en plasma durante la administración de dosis múltiples. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan aproximadamente dentro de los 15 días, con valores de  $C_{max}$  y AUC de 4 a 7 veces mayores que aquellos observados después de una dosis única. En estado estacionario valores de  $C_{max}$  de aproximadamente 2  $\mu\text{g/ml}$  son alcanzados después de la administración oral de 200 mg una vez al día. La vida media terminal de itraconazol por lo general varía de 16 a 28 horas luego de una dosis única y aumenta de 34 a 42 horas con dosis repetidas. Una vez que el tratamiento ha terminado, disminuyen las concentraciones plasmáticas de itraconazol a concentraciones casi indetectables dentro de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. El aclaramiento plasmático total promedio del itraconazol después de una administración intravenosa es 278 ml/min. El aclaramiento de itraconazol disminuye a dosis mayores debido al metabolismo hepático saturable.

### **Absorción**

Itraconazol se absorbe rápidamente después de la administración de la solución oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de itraconazol se alcanzan dentro de las 2,5 horas posteriores a la administración de la solución oral bajo condiciones de ayuno. La biodisponibilidad absoluta observada de itraconazol con alimentos es de aproximadamente el 55% y aumenta en un 30% cuando se toma la solución oral en ayunas.

La exposición al itraconazol es mayor con la solución oral que con la formulación en cápsulas cuando se administra la misma dosis del fármaco (ver "Advertencias y precauciones").

### **Distribución**


La mayor parte del itraconazol en plasma se encuentra unido a las proteínas (99,8%) siendo la albúmina el principal componente de unión (99,6% para el hidroximetabolito). También tiene una marcada afinidad para los lípidos. Sólo el 0,2% de itraconazol en plasma se encuentra presente como droga libre. Itraconazol se distribuye en un gran volumen aparente en el organismo (> 700 L), sugiriendo una distribución extensiva en los tejidos. Se halló que las concentraciones en pulmón, riñón, hígado, hueso, estómago, bazo y músculo fueron dos a tres veces mayores que las concentraciones en plasma correspondientes, y la captación en los tejidos queratinosos, piel en particular, hasta cuatro veces superior. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son mucho menores que en plasma, pero se ha demostrado eficacia contra infecciones presentes en el líquido cefalorraquídeo.

### **Metabolismo**

Itraconazol se metaboliza extensamente en el hígado en un gran número de metabolitos. Estudios *in vitro* han demostrado que CYP3A4 es la enzima principal involucrada en el metabolismo de

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Pam HUETLING-TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 183 de 411

Página 3 de 35

itraconazol. El principal metabolito es hidroxí-itraconazol, el cual tiene una actividad antimicótica *in vitro* comparable a la de itraconazol; las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el doble de los de itraconazol.

### **Excreción**

Itraconazol es excretado principalmente como metabolitos inactivos en orina (35%) y en heces (54%) dentro de una semana de una dosis de solución oral. La excreción renal de itraconazol y el conteo del metabolito activo de hidroxí-itraconazol de menos del 1% de una dosis intravenosa. Con base en una dosis oral radiomarcada, la excreción fecal de la droga principal varía de 3% a 18% de la dosis.

Como la redistribución de itraconazol de los tejidos queratinosos parece ser insignificante, la eliminación de itraconazol de estos tejidos está relacionada con la regeneración epidérmica. Contrariamente al plasma, la concentración en la piel persiste de 2 a 4 semanas después de la discontinuación de un tratamiento de 4 semanas y en la queratina de la uña, donde se puede detectar itraconazol tan rápido como en 1 semana después del inicio del tratamiento, durante al menos seis meses después de finalizar un período de tratamiento de 3 meses.

### **Poblaciones Especiales**

#### **Insuficiencia hepática**

Itraconazol es metabolizado predominantemente en el hígado. Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en 6 sujetos sanos y en 12 sujetos cirróticos a quienes se les administró una dosis única de 100 mg de itraconazol en cápsula. Se observó una reducción importante desde el punto de vista estadístico en la media  $C_{max}$  (47%) y un aumento doble en la vida media de eliminación ( $37 \pm 17$  horas vs.  $16 \pm 5$  horas) de itraconazol en sujetos cirróticos en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, la exposición total a itraconazol, basada en el AUC era similar en pacientes cirróticos y en sujetos sanos. No existe información disponible en el uso prolongado de itraconazol en pacientes cirróticos (ver "Posología y Modo de Administración" y "Advertencias y Precauciones").

#### **Insuficiencia renal**

Existe limitada información disponible sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. Un estudio farmacocinético que utilizó una dosis única de 200-mg de itraconazol (cuatro cápsulas de 50 mg) fue conducido en tres grupos de pacientes con insuficiencia renal (uremia: n=7; hemodiálisis: n=7; y diálisis peritoneal ambulatoria continua: n=5). En sujetos urémicos con un aclaramiento de creatinina promedio de  $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ , la exposición, con base en el AUC, fue ligeramente reducida comparada con los parámetros de población normal. Este estudio no demuestra ningún efecto importante de hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua en la farmacocinética de itraconazol ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , y  $AUC_{0-8h}$ ). La concentración de plasma contra perfiles de tiempo mostró una amplia variación interindividual en los tres grupos.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI BINH TRANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 184 de 411

Página 4 de 35

Después de aplicar una dosis intravenosa única, las vidas medias terminales promedio de itraconazol en pacientes con insuficiencia renal leve (definida en este estudio como CrCl 50-79 ml/min), moderada (definida en este estudio como CrCl 20-49 ml/min), y severa (definida en este estudio como CrCl <20 ml/min) fueron similares a las de los sujetos sanos, (rango de medios 42-49 horas contra 48 horas en pacientes con insuficiencia renal y sujetos sanos, respectivamente). La exposición general al itraconazol, con base en el AUC, fue disminuida en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa aproximadamente en un 30% y 40%, respectivamente, comparado con sujetos con una función renal normal.

No hay datos disponibles para pacientes con insuficiencia renal durante el uso de itraconazol a largo plazo. La diálisis no tiene efecto en la vida media o en el aclaramiento del itraconazol o hidroxí-itraconazol (ver también "Posología y Modo de Administración" y "Advertencias y Precauciones").

### ***Pediatría***

Datos limitados sobre farmacocinética están disponibles sobre el uso de itraconazol en la población pediátrica. Se realizaron estudios clínicos de farmacocinética en niños y adolescentes de edades entre 5 meses y 17 años con el uso de itraconazol cápsulas, solución oral o formulación intravenosa. Las dosis individuales con la formulación en cápsula y solución oral varió de 1,5 a 12,5 mg/kg/día, prescritas como administración una vez al día o dos veces al día. La formulación intravenosa fue suministrada ya sea como una infusión única de 2,5 mg/kg, o una infusión de 2,5 mg/kg administrada una vez al día o dos veces al día. Para la misma dosis diaria, dos dosis al día comparadas con una dosis única al día produjo un pico y concentraciones comparables a una dosis única diaria para adulto. No se observó ninguna dependencia de edad importante para el AUC de itraconazol y el aclaramiento corporal total, mientras que se observaron débiles asociaciones entre la edad y el volumen de distribución de itraconazol, C<sub>max</sub> y el índice de eliminación terminal. El aclaramiento aparente de itraconazol y el volumen de distribución parecen estar relacionados con el peso.

### ***Hydroxypropil-β-Ciclodextrina***

La biodisponibilidad oral de hidroxipropil-β-ciclodextrina dada como un agente solubilizador del itraconazol en solución oral es en promedio menor a 0,5% y es similar al de hidroxipropil-β-ciclodextrina sola. Esta biodisponibilidad oral baja de hidroxipropil-β-ciclodextrina no se modifica con la presencia de alimento y es similar después de administraciones únicas y repetidas.

## **INFORMACIÓN NO CLÍNICA**


### **Itraconazol**

Itraconazol ha sido evaluado en una batería estándar de estudios de seguridad preclínicos.

Los estudios de toxicidad aguda oral con itraconazol en ratones, ratas, cobayos y perros indican un amplio margen de seguridad (8 a 38 veces la máxima dosis humana recomendada [MRHD, por sus siglas en inglés] basado en mg/m<sup>2</sup>). Estudios de toxicidad oral sub (crónica) llevados a

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APROBADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 185 de 411

Página 5 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



cabo en ratas y perros revelaron varios órganos o tejidos blanco: corteza suprarrenal, hígado y sistema de fagocitos mononucleares, así como también trastornos del metabolismo lipídico que se presentan como células de xantoma en diversos órganos.

A dosis altas de 40 y 80 mg/kg/día en ratas (2 a 4 veces la MRHD basado en mg/m<sup>2</sup>), las investigaciones histológicas de la corteza suprarrenal mostraron una hinchazón reversible con hipertrofia celular de la zona reticular y fascicular, que a veces estuvo asociada con un afinamiento de la zona glomerular. Se hallaron cambios hepáticos reversibles a 40 y 160 mg/kg/día. Se observaron ligeros cambios en las células sinusoidales y vacuolización de los hepatocitos, indicando esto último una disfunción celular, pero sin hepatitis visible o necrosis hepatocelular.

Los cambios histológicos del fagocistema mononuclear estuvieron principalmente caracterizados por macrófagos con un aumento del material proteico en diversos tejidos parenquimáticos.

Se observó una menor densidad mineral ósea global en perros jóvenes después de la administración crónica de itraconazol. No se observó toxicidad hasta 20 mg/kg (4 veces la MRHD basado en mg/m<sup>2</sup>).

En tres estudios toxicológicos que utilizaron ratas, itraconazol indujo defectos óseos. Los defectos inducidos incluyeron reducción de la actividad de la placa ósea, afinamiento de la zona compacta de los huesos grandes, y aumento de la fragilidad ósea.

### **Carcinogénesis y mutagénesis**

Itraconazol no es un carcinógeno primario en ratas o ratones hasta 20 y 80 mg/kg, respectivamente. Sin embargo, en ratas macho a 80 mg/kg (4 veces la MRHD basado en mg/m<sup>2</sup>) existió una mayor incidencia de sarcoma de tejidos blandos, que se atribuye al aumento de reacciones inflamatorias no neoplásicas, crónicas del tejido conectivo como consecuencia de aumentos en los niveles de colesterol y colesterosis en el tejido conectivo.

No existen indicaciones de un potencial mutagénico de itraconazol.

### **Toxicología reproductiva**

Se halló que itraconazol causó un aumento relacionado con la dosis en la toxicidad maternal, embriotoxicidad, y teratogenicidad en ratas y ratones a 40, 80 y 160 mg/kg (1, 2 y 8 veces la MRHD basado en mg/m<sup>2</sup>). En ratas, la teratogenicidad consistió en defectos esqueléticos importantes; en ratones consistió en encefalocelos y macroglosia. La malformación esquelética observada en ratas podría ser por toxicidad materna. No se encontraron efectos teratogénicos en conejos hasta una dosis de 80 mg/kg (9 veces la MRHD basado en mg/m<sup>2</sup>).

### **Fertilidad**

No existe evidencia de una influencia primaria en la fertilidad bajo tratamiento con itraconazol.

### **Hidroxiopropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD)**

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 186 de 411

Página 6 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



Estudios de toxicidad con dosis única y repetidas en ratones, ratas y perros indican un amplio margen de seguridad después de la administración oral e intravenosa de HP- $\beta$ -CD. La mayoría de los efectos fueron adaptativos en su naturaleza (cambios histológicos en el tracto urinario, endurecimiento de las heces relacionado con la retención osmótica de agua en el intestino grueso, activación del sistema fagocítico mononuclear) y mostraron buena reversibilidad.

Se produjeron cambios mínimos en el hígado con dosis de alrededor de 30 veces la dosis de HP- $\beta$ -CD propuesta para humanos.

El tratamiento oral de perros Beagle jóvenes con HP- $\beta$ -CD en dosis de 1200 mg/kg durante un periodo de hasta 13 semanas con un periodo de recuperación de 4 semanas fue clínicamente bien tolerado, sin efectos cuando se comparó con el control animal en el laboratorio de examen histopatológico.

### **Carcinogénesis y Mutagénesis**

No se evidenció actividad primaria de carcinogenicidad en el estudio de carcinogenicidad con ratones. En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se observó una incidencia aumentada de neoplasmas en el intestino grueso (con 5000 mg/kg/día) y en el páncreas exócrino (desde 500 mg/kg/día). Con base en el cálculo de una dosis equivalente para un humano normalizado por el área de superficie corporal, la dosis clínica recomendada de SPORANOX® solución oral contiene aproximadamente 1,7 veces la cantidad de HP- $\beta$ -CD como fue en la dosis de 500 mg/kg/día administrada en ratas en este estudio de carcinogenicidad.

La incidencia levemente más alta de adenocarcinomas en el intestino grueso se vinculó con la hipertrófica/hiperplásica y los cambios inflamatorios en la mucosa colónica causados por el HP- $\beta$ -CD-inducida aumentaron las fuerzas osmóticas y se consideran de relevancia clínica baja. El desarrollo de tumores pancreáticos se relaciona con la acción mitogénica de la colecistoquinina en ratas. Este hallazgo no fue observado en el estudio de carcinogenicidad en ratones, ni en un estudio de toxicidad a 12 meses en perros o en un estudio de toxicidad a 2 años en monos cynomolgus hembra. No hay evidencia que la colecistoquinina tenga una acción mitogénica en el hombre. Sin embargo, no se aplica la relevancia clínica de estos resultados.

El HP- $\beta$ -CD no es mutagénico. La estructura química del HP- $\beta$ -CD no suscita sospechas para la actividad genotóxica. Las pruebas sobre el daño del ADN, de mutaciones genéticas y de anomalías cromosómicas *in vitro* e *in vivo* no revelaron ninguna actividad genotóxica.

### **Toxicología reproductiva**

HP- $\beta$ -CD no tiene un efecto embriotóxico directo ni teratogénico.

### **Fertilidad**

HP- $\beta$ -CD no tiene efecto antifétil.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG  
QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 187 de 411

Página 7 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



Para una absorción óptima, SPORANOX® solución oral debería administrarse sin las comidas (se recomienda a los pacientes que se abstengan de comer durante por lo menos 1 hora después de la toma).

Para el tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica, la solución oral debería ser esparcida por la cavidad oral (aproximadamente 20 segundos) y luego tragarse. No debería haber enjuague después de tragar.

#### **Tratamiento de candidiasis oral**

200 mg (2 medidas dosificadoras, es decir 20 mL) por día en dos tomas, o alternativamente en una toma, durante 1 semana. Si no se observa respuesta después de 1 semana, el tratamiento debería continuarse por otra semana.

#### **Tratamiento de candidiasis esofágica**

100 mg (1 medida dosificadora, es decir, 10 ml) diariamente por un tratamiento mínimo de tres semanas. El tratamiento debe continuar por 2 semanas luego de la resolución de los síntomas. Dosis de hasta 200 mg (2 medidas dosificadoras, es decir, 20 ml) por día podrían usarse basado en la respuesta clínica del paciente.

#### **Tratamiento de candidiasis oral y/o esofágica resistente a fluconazol**

100 a 200 mg (1-2 medidas dosificadoras) dos veces por día durante 2 semanas. Si no existiera respuesta después de 2 semanas, el tratamiento debería continuarse por otras 2 semanas. La dosis diaria de 400 mg no debería administrarse por un período mayor a los 14 días si no hay ningún signo de mejoría.

#### **Profilaxis de infecciones micóticas**

5 mg/kg por día administradas en dos tomas. En estudios clínicos, el tratamiento profiláctico se inició inmediatamente antes del tratamiento citostático y generalmente una semana antes del procedimiento de trasplante. El tratamiento se continuó hasta la recuperación de neutrófilos (es decir: > 1000 células/ $\mu$ l).

#### **Poblaciones especiales**


##### **Uso en niños**

La información clínica respecto al uso de SPORANOX® solución oral en pacientes pediátricos es limitada. El uso de SPORANOX® solución oral en pacientes pediátricos no se recomienda a menos que se determine que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales (ver "Advertencias y Precauciones").

Profilaxis de infecciones micóticas: no se dispone de datos de eficacia en niños neutropénicos. Se dispone de experiencia de seguridad limitada con dosis de 5 mg/kg por día administradas en dos tomas. La incidencia de eventos adversos, tales como, diarrea, dolor abdominal, vómitos, fiebre, eritema y mucositis fue mayor que en adultos. Sin embargo, no está claro hasta qué grado esto es atribuible a SPORANOX® solución oral o a la quimioterapia.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 188 de 411

Página 8 de 35

#### ***Uso en pacientes de edad avanzada***

La información clínica respecto al uso de SPORANOX® solución oral en pacientes de edad avanzada es limitada. Se aconseja el uso de SPORANOX® solución oral en estos pacientes sólo si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, es recomendable que la selección de la dosis para un paciente mayor se debe tomar en consideración, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico (ver “Advertencias y Precauciones”).

#### ***Uso en pacientes con insuficiencia hepática***

Existe limitada información disponible en el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes (ver “Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones Especiales. Insuficiencia Hepática”).

#### ***Uso en pacientes con insuficiencia renal***

Existe limitada información disponible en el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con deterioro renal. Se debería tener precaución cuando esta droga es administrada en este grupo de pacientes y puede considerarse un ajuste en la dosis.


### **CONTRAINDICACIONES**

- SPORANOX® solución oral está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a itraconazol o a alguno de sus excipientes.
- La administración concomitante de una cantidad de sustratos del CYP3A4 está contraindicada con SPORANOX® solución oral. El aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, causado por la administración concomitante con itraconazol, puede incrementar o prolongar tanto los efectos de terapéuticos como los efectos adversos a tal grado que se puede presentar una situación seria. Por ejemplo, el aumento en las concentraciones plasmáticas de algunos de estos fármacos puede ocasionar una prolongación QT y taquiarritmias ventriculares incluyendo la aparición de torsade de pointes, una arritmia potencialmente fatal. Se enlistan ejemplos específicos en “Interacciones”.
- SPORANOX® solución oral no debería ser administrado en pacientes con evidencia de disfunción ventricular como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o un antecedente de ICC excepto para el tratamiento de infecciones fatales u otras graves (ver “Advertencias y Precauciones”).
- SPORANOX® solución oral no debe ser usado durante el embarazo (excepto en aquellos casos en que peligre la vida) (Ver “Embarazo, Lactancia y Fertilidad”).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IP-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

  
CO DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 189 de 411

Página 9 de 35

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas tratadas con SPORANOX® solución oral deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas. Las medidas de anticoncepción altamente efectivas deben continuar hasta el ciclo menstrual posterior a la finalización de la terapia con SPORANOX® solución oral.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Efectos cardíacos

En un estudio en voluntarios sanos con SPORANOX® administrado por vía intravenosa, se observó una disminución asintomática y transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la misma desapareció antes de la siguiente infusión. Aún no se conoce la significancia clínica de estos hallazgos respecto a las formulaciones orales.

Itraconazol ha demostrado tener un efecto inotrópico negativo y SPORANOX® ha sido asociado con reportes de insuficiencia cardíaca congestiva. Se reportó insuficiencia cardíaca con más frecuencia en informes espontáneos con una dosis diaria total de 400 mg en comparación con las dosis diarias totales más reducidas, sugiriendo que el riesgo de insuficiencia cardíaca podría aumentar con la dosis diaria total de itraconazol.

SPORANOX® no debería administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva a menos que los beneficios superen claramente el riesgo. Esta evaluación individual de beneficio/riesgo debería considerar factores tales como la severidad de la indicación, el régimen posológico (por ejemplo, dosis diaria total), y los factores de riesgo individuales para insuficiencia cardíaca congestiva. Estos factores de riesgo incluyen enfermedad cardíaca, tal como enfermedad isquémica y valvular; enfermedad pulmonar significativa tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica; e insuficiencia renal y otros trastornos edematosos. Se debería informar a tales pacientes sobre los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva; se los debería tratar con precaución y se los debería monitorear por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento: si tales signos o síntomas aparecieran durante el tratamiento, se debería discontinuar la administración de SPORANOX®.


Los bloqueantes de los canales de calcio pueden tener efectos inotrópicos negativos que podrían sumarse a los de itraconazol. Además, itraconazol puede inhibir el metabolismo de los bloqueadores de los canales de calcio. Por lo tanto, se debería tener precaución al administrar itraconazol concomitantemente con bloqueantes de los canales de calcio debido a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

### Potencial de interacción

La administración concomitante de fármacos específicos con itraconazol puede ocasionar cambios en la eficacia del itraconazol y/o del fármaco coadministrado, efectos que ponen en riesgo la vida y/o muerte súbita. Los fármacos contraindicados o cuyo uso no está recomendado

Specialist: CPB

HA approval date:

  
FANCHI HUEL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 190 de 411

Página 10 de 35



Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



o se recomienda el uso con precaución al combinarlo con itraconazol, están listados en "Interacciones".

### Hipersensibilidad cruzada

Existe limitada información sobre hipersensibilidad cruzada entre itraconazol y otros agentes antimicóticos azólicos. Se debería tener precaución al prescribir SPORANOX® solución oral en pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

### Neuropatía

Si apareciera neuropatía que pudiera atribuirse a SPORANOX® solución oral, el tratamiento debe ser discontinuado.

### Pérdida de la audición

Se ha informado pérdida de la audición transitoria o permanente en pacientes que recibieron tratamiento con itraconazol. Varios de estos informes incluyeron la administración concurrente de quinidina que está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). La pérdida de la audición por lo general se resuelve cuando se detiene el tratamiento, pero puede persistir en algunos pacientes.

### Resistencia-cruzada

En el caso de candidiasis sistémica, si hay sospecha de que las cepas de especies de *Candida* son resistentes al fluconazol, no se puede asumir que estas sean sensibles al itraconazol, por consiguiente, se recomienda realizar pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento con itraconazol.

### Intercambiabilidad

No se recomienda que SPORANOX® cápsulas y SPORANOX® solución oral se utilicen de manera intercambiable. Esto es porque la exposición al fármaco es mayor con la solución oral que con las cápsulas cuando se administra la misma dosis del fármaco.

### Efectos hepáticos

Durante el uso de SPORANOX®, han ocurrido casos muy raros de hepatotoxicidad severa, incluyendo algunos casos fatales de falla hepática. En la mayor parte de estos casos, se trató de pacientes con enfermedad hepática preexistente, tratados por indicaciones sistémicas, que presentaban condiciones médicas subyacentes significativas y/o estaban tomando otra medicación hepatotóxica. Algunos pacientes no presentaban factores de riesgo de enfermedad hepática obvios. Algunos de esos casos fueron observados durante el primer mes de tratamiento, incluyendo algunos en la primera semana. El monitoreo de la función hepática debería ser considerado en los pacientes que reciben SPORANOX®. Los pacientes deberían ser instruidos para reportar a su médico rápidamente la aparición de signos o síntomas sugestivos de hepatitis, como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal u orina oscura. En estos pacientes, el tratamiento debería ser interrumpido inmediatamente y se debería evaluar la función hepática.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se administre el fármaco en esta población de

Specialist: CPB

HA approval date:

  
Farm. H. TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 191 de 411

Página 11 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



pacientes. Se recomienda que los pacientes con deterioro de la función hepática sean monitoreados cuidadosamente cuando se les administre itraconazol. Se recomienda que se tome en cuenta la vida media de eliminación prolongada del itraconazol observada en un ensayo clínico de dosis oral única con itraconazol en cápsulas, en pacientes cirróticos, cuando decida iniciar el tratamiento con otros medicamentos metabolizados por CYP3A4.

En pacientes con enzimas hepáticas aumentadas o enfermedad hepática activa, o que han experimentado toxicidad hepática con otras drogas, el tratamiento con SPORANOX® es fuertemente desalentado a menos que haya una situación seria de riesgo mortal en donde los beneficios esperados excedan los riesgos. Se recomienda que el monitoreo de la función hepática se realice en pacientes con anomalías preexistentes en la función hepática o aquellos que hayan experimentado toxicidad hepática con otros medicamentos.

(Ver "Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales. Insuficiencia Hepática").

### Fibrosis Quística

En pacientes con fibrosis quística, se observó variabilidad en los niveles terapéuticos de itraconazol con la dosificación en estado estacionario de solución oral usando 2.5 mg/kg dos veces al día. Concentraciones en estado estacionario de  $\geq 250$  ng/ml fueron alcanzadas en aproximadamente 50% de los sujetos mayores de 16 años, pero en ninguno de los pacientes menores de 16 años. Si un paciente no responde a SPORANOX® solución oral, se debería considerar cambiar a una terapia alternativa.

### Pacientes pediátricos

La información clínica respecto al uso de SPORANOX® solución oral en pacientes pediátricos es limitada. No se recomienda el uso de SPORANOX® solución oral en pacientes pediátricos a menos que se determine que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales.

### Pacientes de edad avanzada

Los datos clínicos respecto al uso de SPORANOX® solución oral en pacientes de edad avanzada son limitados. Se aconseja el uso de SPORANOX® solución oral en estos pacientes solamente si se determina que el beneficio potencial supera los riesgos potenciales. En general, se recomienda que la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser tomar en consideración, reflejando la mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal, o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

### Insuficiencia renal

Existe limitada información disponible en el uso de itraconazol oral en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a itraconazol puede ser menor en algunos pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando esta droga es administrada en esta población de pacientes y puede considerarse ajustar la dosis.

Specialist: CPB

(Farm. YUEI BING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: MAG  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 12 de 41

Página 12 de 35

### Tratamiento de pacientes severamente neutropénicos

SPORANOX® solución oral como tratamiento para candidiasis oral y/o esofágica no fue investigada en paciente severamente neutropénicos. Debido a las propiedades farmacocinéticas (ver "Propiedades Farmacocinéticas"), SPORANOX® solución oral no se recomienda para el inicio de tratamiento en pacientes bajo riesgo inmediato de candidiasis sistémica.

### Interacciones

Itraconazol es un medicamento con un alto potencial de interacción. A continuación, se describen los diferentes tipos de interacción y las recomendaciones generales asociadas. Además, se incluye una tabla con ejemplos de fármacos que pueden interactuar con itraconazol, organizados por familia de fármaco para facilitar su consulta. Esta lista de ejemplos no es exhaustiva y, por lo tanto, debe consultarse el prospecto de cada fármaco que se coadministre con itraconazol para obtener información relacionada con la ruta metabólica, las vías de interacción, los riesgos potenciales y las acciones específicas que deban considerarse en relación con la coadministración.

Itraconazol se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. Otras sustancias que comparten esta ruta metabólica o que modifican la actividad del CYP3A4 pueden influenciar la farmacocinética del itraconazol. La coadministración de itraconazol con inductores del CYP3A4 moderados o potentes pueden reducir la biodisponibilidad de itraconazol y de hidroxitraconazol a tal grado que puede disminuir la eficacia. La coadministración con inhibidores del CYP3A4 moderados o potentes puede aumentar la biodisponibilidad de itraconazol, lo cual a su vez puede aumentar o prolongar los efectos farmacológicos de itraconazol.

Itraconazol y su principal metabolito, hidroxitraconazol, son inhibidores potentes del CYP3A4. Itraconazol es un inhibidor de los transportadores de fármaco glicoproteína P y de la proteína que causa resistencia al cáncer de mama (BCRP). Itraconazol puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP3A4 e inhibir el transporte del fármaco por la glicoproteína P y/o BCRP, lo cual puede dar por resultado mayores concentraciones en plasma de estos fármacos y/o de su(s) metabolito(s) activo(s) cuando se coadministran con itraconazol. Estas concentraciones elevadas en plasmas pueden aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos de estos fármacos. Para algunos fármacos, la coadministración con itraconazol puede producir una disminución de las concentraciones en plasma del grupo funcional activo del fármaco. Esto puede causar una disminución de la eficacia del fármaco.

Después de suspender el tratamiento médico con itraconazol, las concentraciones en plasma disminuyen por debajo del límite de detección en el curso de 7 a 14 días, dependiendo de la dosis y de la duración del tratamiento. En pacientes con cirrosis hepática o en sujetos que reciben inhibidores de CYP3A4, las concentraciones en plasma disminuyen más lentamente. Esto debe

Specialist: CPB

HA approval date:

  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
AFODERADA

MAF revision: MAG

QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 195 de 411

Página 13 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



tomarse en cuenta particularmente cuando se inicia el tratamiento con fármacos cuyo metabolismo se ve afectado por itraconazol.


Deben aplicarse las siguientes recomendaciones generales, a menos que se indiquen de manera diferente en la tabla.

- “Contraindicado”: Bajo ninguna circunstancia el fármaco debe coadministrarse con itraconazol. Lo anterior es aplicable a:
  - Sustratos del CYP3A4 para los que un aumento de las concentraciones en plasma puede aumentar o prolongar los efectos terapéuticos y/o adversos a un grado tal que puedan presentarse situaciones potencialmente graves (ver “Contraindicaciones”).
- “No recomendado”: Se recomienda evitar el uso del fármaco, a menos que los beneficios superen el incremento en los riesgos potenciales. Si no puede evitarse la coadministración, se recomienda vigilancia clínica, así como el ajuste de la dosis de itraconazol y/o el fármaco coadministrado, según sea necesario. Cuando se considere apropiado, se recomienda medir las concentraciones en plasma. Lo anterior es aplicable a:
  - Inductores moderados o potentes del CYP3A4: no se recomiendan a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol
  - Sustratos de CYP3A4/P-gp/BCRP para los cuales un aumento o una disminución de las concentraciones en plasma conlleven un riesgo significativo: no se recomiendan durante y hasta por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.
- “Administrar con precaución”: Se recomienda vigilancia cercana cuando el fármaco se coadministre con itraconazol. En caso de coadministración, se recomienda vigilar cuidadosamente a los pacientes y ajustar la dosis de itraconazol y/o el fármaco coadministrado, según sea necesario. Cuando se considere apropiado, se recomienda medir las concentraciones en plasma. Lo anterior es aplicable a:
  - Inhibidores de CYP3A4 moderados o potentes
  - Sustratos de CYP3A4/P-gp/BCRP para los cuales un aumento o disminución de las concentraciones en plasma conllevan un riesgo clínicamente relevante

En la siguiente tabla se listan ejemplos de fármacos que pueden interactuar con itraconazol. Los fármacos que se listan en esta tabla se basan ya sea en estudios de interacción medicamentosa o en reportes de casos, o bien en interacciones potenciales basadas en el mecanismo de acción.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
FENG HUIPING GANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT


AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 194 de 411

Página 14 de 35

Medicamentos dentro de la clase	Efecto potencial/esperado sobre los niveles del fármaco (ver las notas al pie para consultar información adicional)	Comentario clínico (ver los códigos anteriores para consultar información adicional)
<b>Bloqueadores Alfa</b>		
Alfuzosina Silodosina Tamsulosina	Alfuzosina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Silodosina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Tamsulosina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alfuzosina/silodosina/tamsulosina <sup>c</sup>
<b>Analgésicos</b>		
Alfentanilo Buprenorfina (IV y sublingual) Oxicodona Sufentanilo	Alfentanilo AUC (↑↑ to ↑↑↑) <sup>a</sup> Buprenorfina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Oxicodona C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑↑ Aumento de la conc. de sufentanilo (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con precaución, vigilar las reacciones adversas relacionadas con el analgésico <sup>c</sup> , podría ser necesario reducir la dosis de alfentanilo/buprenorfina/ oxicodona/sufentanilo.
Fentanilo	Fentanilo IV AUC (↑↑) <sup>a</sup> Aumento de la conc. de otras form. de fentanilo (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con fentanilo <sup>c</sup>
Levacetilmadol (levometadil)	Levacetilmadol C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con levacetilmadol, tales como prolongación de QT y TdP
Metadona	(R)-metadona C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con metadona, tales como depresión respiratoria, prolongación de QT y TdP potencialmente fatales
<b>Antiarrítmicos</b>		
Digoxina	Digoxina C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑	Usar con precaución, vigilar las reacciones adversas de digoxina, podría ser necesario reducir la dosis de digoxina <sup>c</sup>
Disopiramida	Aumenta la conc. de disopiramida (↑↑) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con disopiramida, tales como arritmias severas incluyendo TdP.
Dofetilida	Dofetilida C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. HUENPING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 AF. QUÉBEC

MAF revision: MAG

QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 195 de 411

Página 15 de 35

		dofetilida, tales como arritmias ventriculares severas incluyendo TdP
Dronedarona	Dronedarona $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dronedarona, tales como prolongación de QT y muerte cardiovascular
Quinidina	Quinidina $C_{max}$ ↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con quinidina, tales como prolongación de QT, TdP, hipotensión, confusión y delirio
<b>Antibacterianos</b>		
Bedaquilina	Bedaquilina $C_{max}$ (↔), AUC (↑) durante 2 semanas de dosis de bedaquilina una vez al día <sup>a</sup>	No recomendado; no se recomienda la coadministración por más de 2 semanas en cualquier momento durante la dosificación de bedaquilina: aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bedaquilina <sup>c</sup>
Ciprofloxacino Eritromicina	Itraconazol $C_{max}$ ↑, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a itraconazol, podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol
Claritromicina	Aumenta la conc. de claritromicina (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Itraconazol $C_{max}$ ↑, AUC ↑;	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o claritromicina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o claritromicina
Delamanid Trimetrexato	Aumenta la conc. de delamanid (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Aumenta la conc. de trimetrexato (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a delamanid/trimetrexato <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de delamanid/trimetrexato
Isoniazida Rifampicina	Isoniazid: conc. itraconazol (↓↓↓) <sup>a,b</sup> Rifampicina: itraconazol AUC ↓↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol: la eficacia del itraconazol podría reducirse
Rifabutina	Aumenta la conc. de rifabutina (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Itraconazol: $C_{max}$ ↓↓, AUC ↓↓	No se recomienda a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría reducirse y aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con rifabutina <sup>c</sup>
Telitromicina	En sujetos sanos: telitromicina $C_{max}$ ↑, AUC ↑ En trastorno renal severo: telitromicina AUC (↑↑) <sup>a</sup> En trastorno hepático severo: aumenta la conc. de telitromicina (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado en pacientes con trastorno renal o hepático severo durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con telitromicina, tales como hepatotoxicidad, prolongación de QT y TdPs <sup>c</sup> Usar con cautela en otros pacientes; vigilar

Specialist: CPB

HA approval date:

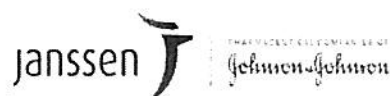
Farm. HUEI-PING TO-ANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
 IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
 Página 196 de 411

Página 16 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
 Nro de registro: 38.689



		reacciones adversas a telitromicina, podría ser necesaria una reducción de la dosis de telitromicina
<b>Fármacos Anticoagulantes y Antiplaquetarios</b>		
Apixaban Rivaroxaban Vorapaxar	Apixaban C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Rivaroxaban C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑ a ↑↑) <sup>a</sup> Vorapaxar C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con apixaban/rivaroxaban/vorapaxar <sup>c</sup> .
Cumarinas (por ejemplo, warfarina) Cilostazol	Aumenta la conc. de cumarinas (por ejemplo, warfarina) (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Cilostazol C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a las cumarinas/cilostazol <sup>c</sup> ; podría ser necesaria una reducción de la dosis de las cumarinas/cilostazol
Dabigatran	Dabigatran C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a dabigatran <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de dabigatran
Ticagrelor	Ticagrelor C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ticagrelor, tales como sangrado
<b>Anticonvulsivos</b>		
Carbamazepina	Conc. Carbamazepina (↑) <sup>a,b</sup> Conc. Itraconazol (↓↓) <sup>a,b</sup>	No recomendado a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir y aumentar el riesgo de la carbamazepina <sup>c</sup>
Fenobarbital Fenitoína	Fenobarbital: conc. itraconazol (↓↓↓) <sup>a,b</sup> Fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir
<b>Antidiabéticos</b>		
Repaglinida Saxagliptina	Repaglinida C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ Saxagliptina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a repaglinida/saxagliptina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de repaglinida/saxagliptina
<b>Antihelmínticos, antimicóticos y antiprotozoarios</b>		
Artemeter- lumefantrina Quinina	Artemeter C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Lumefantrina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Quinina C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a artemeter-lumefantrina/quinina <sup>c</sup> . Consulte la etiqueta para revisar medidas específicas que deben adoptarse.
Halofantrina	Aumenta la conc. de halofantrina (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con halofantrina, tales como prolongación de QT y arritmias fatales.

Specialist: CPB

HA approval date:

*Farm. RUBEN PANG*  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

QC: YK  
 AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 197 de 411

Página 17 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
 Nro de registro: 38.689



Isavuconazol	Isavuconazol C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con isavuconazol, tales como reacciones adversas hepáticas, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad embrio-fetal.
Praziquantel	Praziquantel C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a praziquantel <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de praziquantel.
<b>Antihistamínicos</b>		
Astemizol	Astemizol C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con astemizol, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.
Bilastina Ebastina Rupatadina	Bilastina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Ebastina C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑↑ Aumenta la conc. de rupatadina (↑↑↑↑) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a bilastina/ebastina/rupatadina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de bilastina/ebastina/rupatadina.
Mizolastina	Mizolastina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con mizolastina, tales como prolongación de QT.
Terfenadina	Aumenta la conc. de terfenadina (grado desconocido) <sup>b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con terfenadina, tales como prolongación de QT, TdP y otras arritmias ventriculares.
<b>Fármacos Antimigraña</b>		
Eletriptan	Eletriptan C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a eletriptan <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de eletriptan.
Alcaloides del ergot (tales como dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	Aumenta la conc. de alcaloides de ergot (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides de ergot, tales como ergotismo.
<b>Antineoplásicos</b>		
Bortezomib Brentuximab vedotin Busulfan Erlotinib	Bortezomib AUC (↑) <sup>a</sup> Brentuximab vedotin AUC (↑) <sup>a</sup> Busulfan C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑ Erlotinib C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Gefitinib C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco antineoplásico.

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. HUEI PIN'S TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG  
 QC: YK  
 AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_és  
 IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
 Página 198 de 411  
 Página 18 de 35



Gefitinib Imatinib Ixabepilona Nintedanib Panobinostat Ponatinib Ruxolitinib Sonidegib Vandetanib	Imatinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Ixabepilona C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Nintedanib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Panobinostat C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Ponatinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Ruxolitinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Sonidegib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Vandetanib C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑	
Idelalisib	Idelalisib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de itraconazol en suero (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o idelalisib <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o idelalisib.
Axitinib Bosutinib Cabazitaxel Cabozantinib Ceritinib Cobimetinib Crizotinib Dabrafenib Dasatinib Docetaxel Ibrutinib Lapatinib Nilotinib Olaparib Pazopanib Sunitinib Trabectedin Trastuzumab emtasina  Alcaloides de Vinca	Axitinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Bosutinib C <sub>max</sub> (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> Cabazitaxel C <sub>max</sub> (↔), AUC (↔) <sup>a</sup> Cabozantinib C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Ceritinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Cobimetinib C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑↑ Crizotinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Dabrafenib AUC (↑) <sup>a</sup> Dasatinib C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Docetaxel AUC (↔ to ↑) <sup>a</sup> Ibrutinib C <sub>max</sub> (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup> Lapatinib C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Nilotinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Olaparib C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑↑ Pazopanib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Sunitinib C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Trabectedin C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de trastuzumab emtasina (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Aumenta la conc. de alcaloides de Vinca (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el fármaco antineoplásico <sup>c</sup> . Adicionalmente: Para cabazitaxel, aún cuando el cambio en los parámetros farmacocinéticos no alcanzó significancia estadística en un estudio de interacción medicamentosa con dosis bajas con ketoconazol, se observó una alta variabilidad en los resultados. Para ibrutinib, ver el prospecto para las acciones específicas a tomar.
Regorafenib	Regorafenib AUC (↓↓ por estimación del grupo químico activo) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del regorafenib podría reducirse+++.
Irinotecan	Aumenta la conc. de irinotecan y su metabolito activo (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con irinotecan, tales como mielosupresión y diarrea que potencialmente ponen en riesgo la vida.
<b>Antipsicóticos, Ansiolíticos e Hipnóticos</b>		

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA


MAF revision: MAG  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
 IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
 Página 199 de 411

Alprazolam Aripiprazol Brotizolam Buspirona Cariprazina Haloperidol Midazolam (iv) Perospirona Quetiapina Ramelteon Risperidona Suvorexant Zopiclona	Alprazolam $C_{max}$ ↔, AUC ↑↑ Aripiprazole $C_{max}$ ↑, AUC ↑ Brotizolam $C_{max}$ ↔, AUC ↑↑ Buspirona $C_{max}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Cariprazina (↑↑) <sup>a,b</sup> Haloperidol $C_{max}$ ↑, AUC ↑ Aumenta la conc. de Midazolam (iv) ↑↑ <sup>b</sup> Perospirona $C_{max}$ ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Quetiapina $C_{max}$ (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> Ramelteon $C_{max}$ (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Aumento en la conc. de Risperidona ↑ <sup>b</sup> Suvorexant $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Zopiclone $C_{max}$ ↑, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con the antipsychotic, anxiolytic or hypnotic drug <sup>e</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de these drugs.
Lurasidona	Lurasidona $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lurasidona, tales como hipotensión, colapso circulatorio, síntomas extrapiramidales severos, convulsiones.
Midazolam (oral)	Midazolam (oral) $C_{max}$ ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ to ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con midazolam, tales como depresión respiratoria, paro cardíaco, sedación prolongada y coma.
Pimozida	Pimozida $C_{max}$ (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con pimozida, tales como arritmias cardíacas, posiblemente asociadas con la prolongación de QT y TdP.
Sertindol	Aumenta la conc. de sertindol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con sertindol, tales como prolongación de QT y TdP.
Triazolam	Triazolam $C_{max}$ ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con triazolam, tales como convulsiones, depresión respiratoria, angioedema, apnea y coma.
<b>Antivirales</b>		
Asunaprevir (potenciado)	Asunaprevir $C_{max}$ (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de tenofovir (grado	Usar con cautela; sin embargo, consultar la etiqueta del fármaco antiviral para revisar las

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 FARIN HUI-PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APCDERADA

MAF revision: MAG  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 200 de 411

Página 20 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
 Nro de registro: 38.689



Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	desconocido) <sup>a,b</sup>	medidas específicas que deben adoptarse.
Boceprevir	Boceprevir C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de itraconazol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o boceprevir <sup>d</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol. Consultar la etiqueta de boceprevir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Cobicistat	Aumenta la conc. de cobicistat (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Aumenta la conc. de itraconazol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol, podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol.
Daclatasvir Vaniprevir	Daclatasvir C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Vaniprevir C <sub>max</sub> (↑↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a daclatasvir/vaniprevir <sup>e</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de daclatasvir/vaniprevir.
Darunavir (potenciado) Fosamprenavir (potenciado por ritonavir) Telaprevir	Darunavir potenciado por ritonavir: itraconazol C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Fosamprenavir potenciado por ritonavir: itraconazol C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Telaprevir: itraconazol C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a itraconazol, podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol.
Elvitegravir (potenciado)	Elvitegravir C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de itraconazol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o elvitegravir (potenciadas por ritonavir) <sup>e</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol; consultar la etiqueta de elvitegravir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Efavirenz Nevirapina	Efavirenz: itraconazol C <sub>max</sub> ↓, AUC ↓ Nevirapina: itraconazol C <sub>max</sub> ↓, AUC ↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes y durante el tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir.
Elbasvir/Grazoprevir	Elbasvir C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Grazoprevir C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con precaución, monitorear por reacciones adversas relacionadas a las drogas coadministradas <sup>e</sup> . Referirse al prospecto de elbasvir/grazoprevir para las acciones específicas a tomar.
Glecaprevir/Pibrentasvir	Glecaprevir C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑ to ↑↑↑) <sup>a</sup> Pibrentasvir C <sub>max</sub> (↔ to ↑), AUC (↔ to ↑↑) <sup>a</sup>	Usar con precaución, monitorear por reacciones adversas relacionadas a las drogas coadministradas <sup>e</sup> . Referirse al prospecto de glecaprevir/pibrentasvir para las acciones específicas a tomar.
Indinavir	Conc. itraconazol ↑ <sup>b</sup> Indinavir C <sub>max</sub> ↔, AUC ↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o indinavir <sup>e</sup> ,

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEILING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG  
 QC: YK  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
 IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
 Página 201 de 411

Página 21 de 35

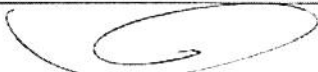
Producto: SPORANOX® Solución oral  
 Nro de registro: 38.689



		podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o indinavir.
Maraviroc	Maraviroc C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela vigilar reacciones adversas a <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de maraviroc.
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Dasabuvir	Itraconazole C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Ombitasvir C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Paritaprevir C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Ritonavir C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup> Dasabuvir C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con precaución, monitorear por reacciones adversas relacionadas a itraconazol y/o antivirales c. Referirse al prospecto(s) de las drogas coadministradas para las acciones específicas a tomar.
Ritonavir	Itraconazol C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Ritonavir C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o ritonavir <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol; consultar la etiqueta de ritonavir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Saquinavir	Saquinavir (sin potenciar) C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑↑ Itraconazol (con saquinavir potenciado) C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o saquinavir <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol; consultar la etiqueta de saquinavir para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Simeprevir	Simeprevir C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol.
<b>Bloqueadores Beta</b>		
Nadolol	Nadolol C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a nadolol <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de nadolol.
<b>Bloqueadores del Canal de Calcio</b>		
Bepridil	Aumenta la conc. de bepridil (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bepridil, tales como arritmias nuevas y taquicardia ventricular de tipo TdP.
Diltiazem	Aumenta la conc. de diltiazem e itraconazol (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas relacionadas con itraconazol y/o diltiazem <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de itraconazol y/o diltiazem.
Felodipina Lercanidipina Nisoldipina	Felodipina C <sub>max</sub> ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Lercanidipina AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup> Nisoldipina C <sub>max</sub> (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con dihidropiridina, tales como hipotensión y edema periférico.
Otras	Aumenta la conc. de dihidropiridina	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG  
 QC: YK  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 202 de 411

Página 22 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
 Nro de registro: 38.689



dihidropiridinas Verapamil	(grado desconocido) <sup>a,b</sup> Aumenta la conc. de verapamil (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	dihidropiridina/verapamil <sup>c</sup> ; podría ser necesaria una reducción de la dosis de dihidropiridina/verapamil.
<b>Cardiovascular Drugs, Misc</b>		
Aliskiren Riociguat Sildenafil (hipertensión pulmonar) Tadalafil (hipertensión pulmonar)	Aliskiren C <sub>max</sub> ↑↑↑, AUC ↑↑↑ Riociguat C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Aumenta la conc. de Sildenafil/Tadalafil (grado desconocido, pero el efecto podría ser mayor al reportado en Fármacos Urológicos) <sup>a,b</sup>	No recomendado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol <sup>f</sup> . Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el fármaco cardiovascular.
Bosentan Guanfacina	Bosentan C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Guanfacina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a bosentan/guanfacina <sup>e</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de bosentan/guanfacina.
Ivabradina	Ivabradina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ivabradina, tales como fibrilación auricular, bradicardia, paro sinusal y bloqueo cardiaco.
Ranolazina	Ranolazina C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ranolazina, tales como prolongación de QT e insuficiencia renal.
<b>Anticonceptivos*</b>		
Dienogest Ulipristal	Dienogest C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Ulipristal C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas al anticonceptivo <sup>e</sup> , consulte la etiqueta de dienogest/ulipristal para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
<b>Diuréticos</b>		
Eplerenona	Eplerenona C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eplerenona, tales como hipercalcemia e hipotensión.
<b>Fármacos Gastrointestinales</b>		
Aprepitant Loperamida Netupitant	Aprepitant AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> Loperamida C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑ Netupitant C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a aprepitant/loperamida/netupitant <sup>e</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de aprepitant/loperamida/. Consulte la etiqueta de netupitant para revisar las medidas específicas que deben adoptarse.
Cisaprida	Aumenta la conc. de cisaprida (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI-PING TSAI  
 COD. DIRECTORIA TECNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG

QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-5116721-APN-DERM#ANMAT


Página 205 de 411

Página 23 de 35

		cisaprida, tales como eventos cardiovasculares graves incluyendo prolongación de QT, arritmias ventriculares graves y TdP.	
Domperidona	Domperidona C <sub>max</sub> ↑↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con domperidona, tales como arritmias ventriculares graves y muerte cardíaca repentina.	
Naloxegol	Naloxegol C <sub>max</sub> (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con naloxegol, tales como síntomas de abstinencia de opioides.	
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Disminuye la colonización de <i>S. boulardii</i> (grado desconocido)	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia de <i>S. boulardii</i> podría reducirse.	
<b>Immunosupresores</b>			
Budesonida	Budesonida (inhalación) C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑↑; Aumenta la conc. de budesonide (otras form.) (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas al inmunosupresor <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis del fármaco inmunosupresor	
Ciclesonida	Ciclesonida (inhalación) C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>		
Ciclosporina	Aumenta la conc. de ciclosporina (iv) ↔ a ↑ <sup>b</sup>		
Dexametasona	Aumenta la conc. de ciclosporina (otras form.) (grado desconocido) <sup>a,b</sup> Dexametasona C <sub>max</sub> ↔ (iv) ↑ (oral), AUC ↑↑ (iv, oral)		
Fluticasona	Aumenta la conc. de fluticasona (inhalación) ↑↑ <sup>b</sup>		
Metilprednisolona	Aumenta la conc. de fluticasona (nasal) (↑) <sup>a,b</sup> Metilprednisolona (oral) C <sub>max</sub> ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ Metilprednisolona (iv) AUC ↑↑		
Tacrolimus	Aumenta la conc. de tacrolimus (iv) ↑ <sup>b</sup> Tacrolimus (oral) C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>		
Temsirolimus	Temsirolimus (iv) C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>		
Everolimus	Everolimus C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>		No recomendado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con everolimus/sirolimus <sup>c</sup> .
Sirolimus (rapamicina)	Sirolimus C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>		

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. H. T. DING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 204 de 411

Página 24 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
 Nro de registro: 38.689



<b>Fármacos que Regulan Lípidos</b>		
Atorvastatina	Atorvastatina C <sub>max</sub> ↔ a ↑↑, AUC ↑ a ↑↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a atorvastatina <sup>c</sup> . Podría ser necesaria una reducción de la dosis de atorvastatina.
Lomitapide	Lomitapida C <sub>max</sub> (↑↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lomitapida, tales como hepatotoxicidad y reacciones gastrointestinales severas.
Lovastatina Simvastatina	Lovastatina C <sub>max</sub> ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑ Simvastatina C <sub>max</sub> ↑↑↑↑, AUC ↑↑↑↑	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con lovastatina/simvastatina, tales como miopatía, rhabdomiolisis y anomalías de las enzimas hepáticas.
<b>Fármacos Antiinflamatorios No Esteroides</b>		
Meloxicam	Meloxicam C <sub>max</sub> ↓↓, AUC ↓	Usar con cautela, vigilar la reducción de la eficacia de meloxicam, adaptación de la dosis de meloxicam.
<b>Fármacos Respiratorios</b>		
Salmeterol	Salmeterol C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con salmeterol <sup>c</sup> .
<b>SSRIs, Antidepresivos Tricíclicos y Antidepresivos Relacionados</b>		
Reboxetina Venlafaxina	Reboxetina C <sub>max</sub> (↔), AUC (↑) <sup>a</sup> Venlafaxina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a reboxetina/venlafaxina <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de reboxetina/venlafaxina.
<b>Fármacos Urológicos</b>		
Avanafil	Avanafil C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en los riesgos relacionados con avanafil, tales como priapismo, problemas visuales y pérdida repentina de la audición.
Dapoxetina	Dapoxetina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en los riesgos de dapoxetina, tales como hipotensión hortostática y efectos oculares.
Darifenacina Vardenafil	Darifenacina C <sub>max</sub> (↑↑↑), AUC (↑↑↑a ↑↑↑↑) <sup>a</sup> Vardenafil C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con darifenacina/vardenafil <sup>c</sup> .
Dutasteride Imidafenacin	Aumenta la conc. de Dutasteride (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas al fármaco urológico <sup>c</sup> , podría ser necesaria una

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm HUI PING TSANG  
 CO-DIRECTOR TÉCNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 QC: YK  
 AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
 IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
 Página 205 de 411  
 Página 25 de 35

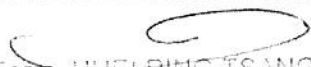
Producto: SPORANOX® Solución oral  
 Nro de registro: 38.689



<p>Oxibutynina        Sildenafil        (disfunción eréctil)        Tadalafil        (disfunción eréctil        e hiperplasia        prostática benigna)        Tolterodina        Udenafil</p>	<p>Imidafenacina C<sub>max</sub> ↑, AUC ↑        Aumenta la conc. de Oxibutynina ↑<sup>b</sup>        Sildenafil C<sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑)<sup>a</sup>        Tadalafil C<sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑)<sup>a</sup>        Tolterodina C<sub>max</sub> (↑ to ↑↑), AUC (↑↑)<sup>a</sup>        en personas con un metabolismo        pobre de CYP2D6        Udenafil C<sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑)<sup>a</sup></p>	<p>reducción de la dosis del fármaco urológico;        consulte la etiqueta de la dutasterida para revisar        las medidas específicas que deben adoptarse.        (Para sildenafil y tadalafil, ver también  <i>Fármacos Cardiovasculares, Fármacos        Misceláneos y otras sustancias.</i>)</p>
<p>Fesoterodina</p>	<p>Fesoterodina C<sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑)<sup>a</sup></p>	<p>Contraindicado en pacientes con trastorno renal        o hepático moderado a severo, durante y por 2        semanas después del tratamiento con itraconazol.        Aumento en el riesgo de reacciones adversas        relacionadas con fesoterodina, tales como        efectos anticolinérgicos severos.        Usar con cautela en otros pacientes: vigilar        reacciones adversas a fesoterodina<sup>c</sup>, podría ser        necesaria una reducción de la dosis de        fesoterodina.</p>
<p>Solifenacina</p>	<p>Solifenacina C<sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑)<sup>a</sup></p>	<p>Contraindicado en pacientes con trastorno renal        severo o trastorno hepático moderado a severo,        durante y por 2 semanas después del tratamiento        con itraconazol. Aumento en el riesgo de        reacciones adversas relacionadas con        solifenacina, tales como efectos anticolinérgicos        y prolongación de QT.        Usar con cautela en otros pacientes, vigilar        reacciones adversas a solifenacina<sup>c</sup>, podría ser        necesaria una reducción de la dosis de        solifenacina.</p>
<p><b>Fármacos Varios y Otras Sustancias</b></p>		
<p>Alitretinoína (oral)        Cabergolina        Cannabinoides        Cinacalcet</p>	<p>Alitretinoína C<sub>max</sub> (↑), AUC (↑)<sup>a</sup>        Cabergolina C<sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑)<sup>a</sup>        Aumenta la conc. de cannabinoides,        grado desconocido pero probable (↑↑)<sup>a</sup>        Cinacalcet C<sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑)<sup>a</sup></p>	<p>Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a        alitretinoína/ cabergoline        a/cannabinoides/cinacalcet<sup>c</sup>; podría ser        necesaria una reducción de la dosis de        alitretinoína/        cabergolina/cannabinoides/cinacalcet.</p>
<p>Colchicina</p>	<p>Colchicina C<sub>max</sub> (↑), AUC (↑↑)<sup>a</sup></p>	<p>Contraindicado en pacientes con trastorno renal        o hepático, durante y por 2 semanas después del        tratamiento con itraconazol. Aumento en el        riesgo de reacciones adversas relacionadas con        colchicina, tales como disminución del gasto        cardiaco, arritmias cardíacas, dificultad        respiratoria y depresión de la médula ósea.</p>

Specialist: CPB

HA approval date:

  
 Farm. HUEL PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA

MAF revision: MAG  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
 QC: YK  
 AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
 IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
 Página 206 de 411  
 Página 26 de 35



		No recomendado en otros pacientes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con colesticina <sup>c</sup> .
Eliglustat	CYP2D6 EMs: Eliglustat C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Se esperan aumentos mayores en IMs/PMs de CYP2D6 y en casos de coadministración con un inhibidor de CYP2D6.	Contraindicado en EMs de CYP2D6 que toman un inhibidor fuerte o moderado de CYP2D6 / IMs y PMs de CYP2D6, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con eliglustat tales como prolongación de PR, QTc y/o intervalo cardíaco QRS, y arritmias cardíacas. Usar con cautela in EMs de CYP2D6, vigilar reacciones adversas a eliglustat <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de eliglustat.
Alcaloides de ergot	Aumento la conc. de alcaloides de ergot (grado desconocido) <sup>a,b</sup>	Contraindicado durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con alcaloides de ergot, tales como ergotismo (ver también "Fármacos Antimigraña").
Galantamina	Galantamina C <sub>max</sub> (↑), AUC (↑) <sup>a</sup>	Usar con precaución, monitorear por reacciones adversas a la galantamina <sup>c</sup> . Podría ser necesario una reducción de la dosis de galantamina.
Ivacaftor	Ivacaftor C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup>	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a ivacaftor <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de ivacaftor.
Lumacaftor/Ivacaftor	Ivacaftor C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup> Lumacaftor C <sub>max</sub> (↔), AUC (↔) <sup>a</sup> Disminuye la conc. de itraconazol, grado desconocido pero probable ↓↓↓	No recomendado a partir de 2 semanas antes, durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. La eficacia del itraconazol podría disminuir and aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con ivacaftor <sup>c</sup> .
<b>Antagonistas de Receptores de Vasopresina</b>		
Conivaptan Tolvaptan	Conivaptan C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑↑) <sup>a</sup> Tolvaptan C <sub>max</sub> (↑↑), AUC (↑↑) <sup>a</sup>	No se recomienda durante y por 2 semanas después del tratamiento con itraconazol. Aumento en el riesgo de reacciones adversas relacionadas con conivaptan/ tolvaptan <sup>c</sup> .
Mozavaptan	Mozavaptan C <sub>max</sub> ↑, AUC ↑↑	Usar con cautela, vigilar reacciones adversas a mozavaptan <sup>c</sup> , podría ser necesaria una reducción de la dosis de mozavaptan.

\* Inhibidores de CYP3A4 (incluyendo itraconazol) podrían aumentar las concentraciones de hormonas anticonceptivas.  
 EMs: metabolizadores extensivos; IMs: metabolizadores moderados, PMs: metabolizadores deficientes; TdP: Torsade de Pointes

Nota:

Aumento promedio:

↑: <100% (es decir, <2 veces);

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG  
 QC: YK  
 IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
 Página 207 de 411

Página 27 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



↑↑: 100-400% (es decir,  $\geq 2$  veces a  $< 5$  veces);  
↑↑↑: 400-900% (es decir,  $\geq 5$  veces y  $< 10$  veces);  
↑↑↑↑:  $\geq 10$  veces;

**Disminución promedio:**

↓:  $< 40\%$ ;  
↓↓:  $40-80\%$ ;  
↓↓↓:  $> 80\%$ ;

**Sin efecto:** ↔;

Para el efecto (columna central) se menciona el nombre del fármaco parental aún cuando el efecto esté relacionado con el grupo químico activo o el metabolito activo de un profármaco.

- <sup>a</sup> Para fármacos con flechas entre paréntesis, la evaluación se basó en el mecanismo de interacción y en la información clínica de interacciones medicamentosas con ketoconazol u otros inhibidores fuertes de CYP3A4 y/o inhibidores de glicoproteína P o BCRP, técnicas de modelado, reportes de caso y/o datos *in vitro*. Para los otros fármacos listados, la evaluación se basó en información clínica de interacciones medicamentosas con itraconazol.
- <sup>b</sup> Los parámetros farmacocinéticos no estuvieron disponibles.
- <sup>c</sup> Favor de consultar la etiqueta correspondiente para obtener información sobre reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

**Población pediátrica**

Los estudios de interacción solo han sido realizados en adultos.

**EMBARAZO LACTANCIA Y FERTILIDAD**

**Embarazo**

SPORANOX® no debe ser usado durante el embarazo, excepto en casos con riesgo de vida donde el posible beneficio para la madre supere el posible daño para el feto (ver "Contraindicaciones").

Itraconazol demostró toxicidad en la reproducción en estudios con animales (ver "Información No Clínica").

Existe información limitada sobre el uso de SPORANOX® durante el embarazo. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de anomalías congénitas. Estos casos incluyeron malformaciones esqueléticas, del tracto genitourinario, cardiovasculares y oftálmicas como también malformaciones cromosómicas y múltiples. No se ha establecido una relación causal con SPORANOX®.

Los datos epidemiológicos sobre la exposición a SPORANOX® durante el primer trimestre de embarazo, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a corto plazo para la candidiasis vulvovaginal, no mostraron un aumento del riesgo de malformaciones según se comparó con los sujetos de control no expuestos a teratógenos conocidos. En un modelo de rata se demostró que itraconazol atraviesa la placenta.

**Mujeres con potencial fértil**

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-5116721-APN-DERM#ANMAT

Página 208 de 411

Página 28 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



Las mujeres con potencial fértil que toman SPORANOX® solución oral deben tomar precauciones anticonceptivas. Se debe continuar la anticoncepción altamente efectiva hasta el período menstrual posterior al final de la terapia con SPORANOX®.

#### **Lactancia**

Una muy baja cantidad de itraconazol se excreta por leche humana. Los beneficios esperados con el tratamiento con SPORANOX® solución oral deberían entonces medirse contra el riesgo potencial de la lactancia. En caso de duda, la paciente no debería amamantar.

#### **Fertilidad**

Consulte "Información No Clínica" para obtener información sobre fertilidad *en animales* relativa al itraconazol y al hidroxipropil-β-ciclodextrina.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y/U OPERAR MAQUINARIAS**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar u operar máquinas. Cuando se manejan vehículos y se opera maquinaria, la posibilidad de que haya reacciones adversas como mareos, trastornos visuales y pérdida auditiva (Ver "Reacciones Adversas"), que pueden ocurrir en algunos casos, deben tomarse en cuenta.

### **REACCIONES ADVERSAS**

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos considerados como razonablemente relacionados con el uso de itraconazol con base en la evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. Una relación causal con itraconazol no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a la conducción de ensayos clínicos bajo condiciones muy variables, los índices de reacción adversa observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparados con los índices en los ensayos clínicos de otros fármacos y no pueden indicar los índices observados en la práctica clínica.

#### **Datos de Ensayos clínicos**

La seguridad de SPORANOX® solución oral fue evaluada en 889 pacientes que participaron en seis ensayos doble ciego y cuatro ensayos clínicos abiertos. De los 889 pacientes tratados SPORANOX® solución oral, 624 pacientes fueron tratados con SPORANOX® solución oral durante los ensayos doble ciego. Todos los 889 pacientes recibieron por lo menos una dosis de SPORANOX® solución oral para el tratamiento de candidiasis orofaríngea y esofágica y proporcionaron los datos de seguridad. Las reacciones adversas reportadas para el  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en estos ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1.

Farm. HUEI FINO SANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 209 de 411

Página 29 de 35

**Tabla 1: Reacciones adversas reportadas por  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en 10 ensayos clínicos**

Clasificación por órganos y sistemas Reacción Adversa	SPORANOX® Solución oral % (N=889)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Dolor de cabeza	3,6
Disgeusia	1,5
Mareo	1,1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos	1,8
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarrea	9,1
Náusea	8,2
Vómito	5,2
Dolor abdominal	4,5
Dispepsia	1,0
<b>Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo</b>	
Erupción	2,5
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>	
Pirexia	5,2

Reacciones adversas al fármaco que ocurrieron en  $<1\%$  de los pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en estos ensayos clínicos están enlistados en la Tabla 2.

**Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por  $<1\%$  de pacientes tratados con SPORANOX® solución oral en 10 ensayos clínicos**

Clasificación por órganos y sistemas Reacción Adversa	
<b>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</b>	
Leucopenia	
Trombocitopenia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad	
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	
Hipocalemia	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Hipoestesia	
Neuropatía periférica	
Parestesia	
<b>Trastornos auditivos y de laberinto</b>	
Tinnitus	

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG  
 QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 210 de 411

Página 30 de 35

  
 Farm. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA/  
 APODERADA

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



**Trastornos cardiacos**  
Insuficiencia cardiaca  
**Trastornos gastrointestinales**  
Constipación  
**Trastornos hepatobiliares**  
Insuficiencia hepática  
Hiperbilirrubinemia  
**Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo**  
Prurito  
Urticaria  
**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**  
Artralgia  
Mialgia  
**Trastornos del sistema reproductivo y mama**  
Trastorno menstrual  
**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**  
Edema

La siguiente es una lista de reacciones adversas adicionales relacionadas con itraconazol que han sido reportadas en ensayos clínicos de SPORANOX® cápsulas y/o SPORANOX® IV, excluyendo el término de reacción adversa "Inflamación del sitio de inyección" que es específico para la ruta de administración inyectable.

**Infecciones e infestaciones:** Sinusitis, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis  
**Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:** Granulocitopenia  
**Trastornos del sistema inmunológico:** Reacción anafilactoidea  
**Trastornos del metabolismo y nutrición:** Hiperglucemia, Hipercalcemia, Hipomagnesemia  
**Trastornos psiquiátricos:** Estado de confusión  
**Trastornos del sistema nervioso:** Somnolencia  
**Trastornos cardiacos:** Insuficiencia ventricular izquierda, Taquicardia  
**Trastornos vasculares:** Hipertensión, Hipotensión  
**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Edema pulmonar, Disfonia  
**Trastornos gastrointestinales:** Trastorno gastrointestinal, Flatulencia  
**Trastornos hepatobiliares:** Hepatitis, Ictericia, Función hepática anormal  
**Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:** Erupción eritematosa, Hiperhidrosis  
**Trastornos renales y urinarios:** Insuficiencia renal, Polaquiuria, Incontinencia urinaria  
**Trastornos del sistema reproductivo y mama:** Disfunción eréctil  
**Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:** Edema generalizado, Edema Facial, Dolor en el pecho, Dolor, Fatiga, Escalofríos  
**Investigaciones:** Incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de fosfatasa alcalina en sangre, incremento de lactato dehidrogenasa sanguínea, incremento de urea en sangre, incremento de gama-glutamilttransferasa, incremento de enzima hepática, análisis urinario anormal

### Pediatría

Specialist: CPB

HA approval date:

Fam. HUI BIN TSANG  
CO-DIRECTOR TÉCNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 211 de 411

Página 31 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



La seguridad del SPORANOX® solución oral fue evaluado en 250 pacientes pediátricos de edades entre 6 meses y 14 años que participaron en cinco ensayos clínicos abiertos. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de SPORANOX® solución oral para la profilaxis de infecciones micóticas o para el tratamiento de candidiasis oral o infecciones micóticas sistémicas y proporcionaron los datos de seguridad.

Con base en datos de seguridad agrupados y combinados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas muy comúnmente reportadas en pacientes pediátricos fueron vómito (36,0%), pirexia (30,8%), diarrea (28,4%), inflamación de la mucosa (23,2%), erupción (22,8%), dolor abdominal (17,2%), náuseas (15,6%), hipertensión (14,0%), y tos (11,2%). La naturaleza de las reacciones adversas en pacientes pediátricos es similar a aquella observada en sujetos adultos, pero la incidencia es mayor en pacientes pediátricos.

### DATOS POSTERIORES A LA COMERCIALIZACIÓN

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y listadas antes, se han informado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente norma:

Muy frecuente	≥1/10
Frecuente	≥1/100 y <1/10
Poco frecuente	≥1/1.000 y <1/100
Raro	≥1/10.000 y <1/1.000
Muy raro	<1/10.000, incluyendo informes aislados

En la Tabla 3, las reacciones adversas se muestran por categoría de frecuencia con base en la tasa de reportes espontáneos.

**Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con SPORANOX® por categoría de frecuencia calculada por la tasa de reportes espontáneos**

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<i>Muy raro</i>	Enfermedad del suero, Edema angioneurótico, Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	
<i>Muy raro</i>	Hipertrigliceridemia
<b>Trastornos del Sistema nervioso</b>	
<i>Muy raro</i>	Temblor
<b>Trastornos oftálmicos</b>	
<i>Muy raro</i>	Trastornos visuales (incluyendo diplopía y visión borrosa)
<b>Trastornos auditivos y de laberinto</b>	
<i>Muy raro</i>	Pérdida auditiva transitoria o permanente
<b>Trastornos cardiacos</b>	
<i>Muy raro</i>	Insuficiencia cardiaca congestiva
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	

Specialist: CPB

HA approval date:

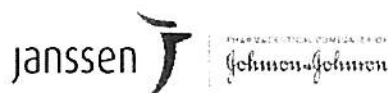
Farm. HUI PING SANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 212 de 411

Página 32 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



<i>Muy raro</i>	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<i>Muy raro</i>	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<i>Muy raro</i>	Hepatotoxicidad grave (incluyendo algunos casos de insuficiencia hepática aguda mortal)
<b>Trastornos de tejido cutáneo y subcutáneo</b>	
<i>Muy raro</i>	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, Pustulosis exantemática aguda generalizada, Eritema multiforme, Dermatitis Exfoliativa, Vasculitis Leucocitoclástica, Alopecia, Fotosensibilidad
<b>Investigaciones</b>	
<i>Muy raro</i>	Incremento de creatinina fosfoquinasa en sangre

## **SOBREDOSIS**

### **Síntomas y signos**

En general, los eventos adversos reportados con sobredosis han consistido con los reportados para el uso de itraconazol (ver "Reacciones Adversas").

### **Tratamiento**

En caso de sobredosis, se deberían implementar medidas de soporte.

Se recomienda contactar centros de intoxicación para determinar las últimas recomendaciones para el tratamiento de una sobredosis.

Itraconazol no puede ser removido mediante hemodiálisis.

No existe antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

## **INCOMPATIBILIDADES**

Ninguna conocida.

## **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura de 25° C o inferior.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG  
QC: YK  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 213 de 411

Farm. HUETTING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Página 33 de 35

Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

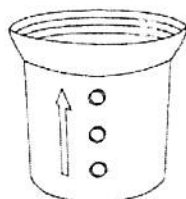
## PRESENTACIONES

SPORANOX® solución oral se presenta en envases conteniendo 150 ml de solución oral con 10 mg/ml.

## INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

SPORANOX® solución oral se suministra en frascos con tapa a prueba de niños, y se debe abrir de la siguiente manera: empuje la tapa de plástico hacia abajo mientras la gira en sentido contrario a las agujas del reloj.

Con SPORANOX® solución oral se proporciona un vaso medidor. Administre la medida justo como se apoya sobre el frasco. Asegúrese de que el lado con la graduación (el lado que contiene menos) sea el más alto; ese es el lado que tiene que llenar. Cuando la flecha en el lado apunta hacia arriba, el lado correcto es más alto.



## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Beerse, Bélgica.

Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.  
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Venta bajo receta.  
Certificado N° 38.689  
Director Técnico: Georgina Rodríguez, Farmacéutica-Bioquímica

### Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

Por teléfono: 0800 122 0238

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG  
QC: YK

AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es

IE-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

Página 214 de 411

Página 34 de 35



Producto: SPORANOX® Solución oral  
Nro de registro: 38.689



® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Firm. HUI-PING-TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MAG  
QC: YK  
AR\_ITRA\_orSOL\_PI\_CCDS Jun-18\_V2.0\_es  
IF-2018-51880320-APN-DGA#ANMAT  
IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT  
Página 215 de 411  
Página 35 de 35



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-54116721-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 25 de Octubre de 2018

**Referencia:** EX-2018-51189869- Prospecto sporanox solucion oral

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.10.25 08:43:13 -03'00'

Maria Regina De La Sota  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.25 08:43:18 -03'00'